

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

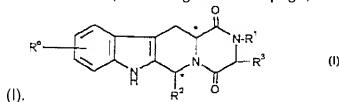
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

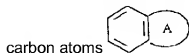
### [Detailed Description of the Invention]

A 4 cyclic derivative, a manufacturing method, and use this invention relate to a series of 4 cyclic derivatives, those manufacturing methods, the medicinal compositions containing them, and those uses as a treating agent. Especially this invention about the 4 cyclic derivative which is a powerful selective inhibition agent of cyclic guanosine 3' and 5'-1 phosphoric-acid (monophosphoric acid) singularity phosphodiesterase (cGMP singularity PDE), It has usefulness in various therapy fields considered that such inhibition is useful including the therapy of a cardiovascular system obstacle.

For this reason, according to the first page, this invention is a compound of following formula



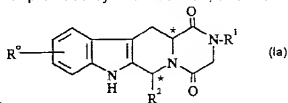
The salt and solvate (for example, hydrate) are provided, and it sets above. :  $R^0$  Hydrogen, halogen or  $C_{1-6}$  alkyl is expressed --  $R^1$  -- hydrogen and  $C_{1-6}$  alkyl. The  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl and  $C_{3-8}$  cycloalkyl  $C_{1-3}$  alkyl, Aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl is expressed, The bicyclic ring replaced by the case where it is combined with the remainder of a molecule by one of the monocyclic aromatic ring replaced by the case where  $R^2$  is chosen from benzene, a thiophene, a furan, and pyridine, or the benzene ring



(The condensed ring A is saturated, or they are 5 or 6 membered-rings which are in part or all unsaturations, and) from 1 chosen from oxygen, sulfur, and nitrogen by a carbon atom and the case, or two hetero atoms -- becoming, [ express and ] And  $R^3$  expresses hydrogen or  $C_{1-3}$

alkyl, or  $R^1$  and  $R^3$  become together, and express 3 or 4 member alkyl or an alkenyl chain.

The subgroup of the compound of formula (I) is further provided by this invention, and the



subgroup is a compound of a following formula (Ia).

It consists of the salt and solvate (for example, hydrate), and sets above. :  $R^0$  Hydrogen, halogen or  $C_{1-6}$  alkyl is expressed --  $R^1$  -- hydrogen and  $C_{1-6}$  alkyl. Halo  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl, and  $C_{3-8}$  cycloalkyl  $C_{1-3}$  alkyl, Aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl is expressed, And the bicyclic ring replaced by the case where it is combined with the remainder of a molecule by one of the monocyclic aromatic ring replaced by the case where  $R^2$  is chosen from benzene, a thiophene, a franc, and pyridine, or the benzene ring carbon atoms



\* NOTICES \*

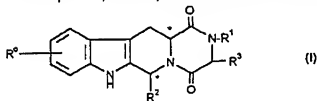
JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

1. Compound, its salt, and solvate of following formula (I).

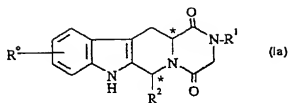


(Inside of the above-mentioned formula:  $R^0$  hydrogen, halogen, or  $C_{1-6}$  alkyl) [ express and ]  
 $R^1$  Hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl  $C_{1-3}$  alkyl, aryl  $C_{1-3}$  alkyl, or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl is expressed, A bicyclic ring replaced by a case where it is combined with the remainder of a molecule by one of a monocyclic aromatic ring replaced by a case where  $R^2$  is chosen from benzene, a thiophene, a franc, and pyridine, or the benzene ring carbon atoms

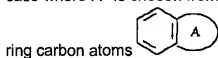


(The condensed ring A is saturated, or they are 5 or 6 membered-rings which are in part or all unsaturations, and) from 1 chosen from oxygen, sulfur, and nitrogen by a carbon atom and case, or two hetero atoms -- becoming, [ express and ] And  $R^3$  expresses hydrogen or  $C_{1-3}$  alkyl, or  $R^1$  and  $R^3$  become together, and express 3 or 4 member alkyl or an alkenyl chain.

2. Compound, its salt, and solvate of following formula (Ia).



(Inside of the above-mentioned formula:  $R^0$  hydrogen, halogen, or  $C_{1-6}$  alkyl) [ express and ]  
 $R^1$  Hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl, halo  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl and  $C_{3-8}$  cycloalkyl  $C_{1-3}$  alkyl, Aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl is expressed, And a bicyclic ring replaced by a case where it is combined with the remainder of a molecule by one of a monocyclic aromatic ring replaced by a case where  $R^2$  is chosen from benzene, a thiophene, a franc, and pyridine, or the benzene



It means (the condensed ring A consists of 1 or two hetero atoms which have been saturated, or are 5 or 6 membered-rings which are in part or all unsaturations, and are chosen from oxygen, sulfur, and nitrogen by a carbon atom and case).

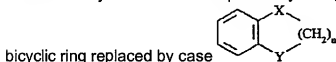
3. Compound according to claim 1 or 2 in which  $R^0$  expresses hydrogen.

$R^1$  4. Hydrogen,  $C_{1-4}$  alkyl, halo  $C_{1-4}$  alkyl, The compound showing benzyl replaced by  $C_{3-6}$  cycloalkyl,  $C_{3-6}$  cycloalkyl methyl, pyridyl  $C_{1-3}$  alkyl, furil  $C_{1-3}$  alkyl, or a case according to any one of claims 1 to 3.

5. Compound according to any one of claims 1 to 3 which  $R^1$  and  $R^3$  become together, and expresses 3 member alkyl chain.

6. Compound according to any one of claims 1 to 4 in which  $R^3$  expresses hydrogen.

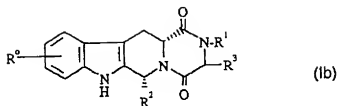
7. Benzene by which  $R^2$  was replaced by case, thiophene, franc, pyridine, naphthalene ring, or



(n is 1 or 2 among the above-mentioned formula, and X and Y are  $CH_2$  or O respectively)

\*\*\*\*\*, the compound according to any one of claims 1 to 6.

8. Cis isomer of formula (I) expressed with following formula (Ib)



A salt and solvate of a mixture with the cis- optical enantiomer including ( $R^0$  being hydrogen or halogen among the above-mentioned formula, and  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^3$  being as having defined as said claim), and a racemic mixture, and these compounds.

9. SHISU\*\* 2, 3, 6, 7, and 12, 12a \*\*HEKISA hydronalium 2-(4 \*\*PIRIJIRU methyl)-6-(3, 4 \*\*MECHI range oxyphenyl) \*\*PIRAJINO [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
SHISU\*\* 2,3,6, 7,12,12a \*\*HEKISA hydronalium 6- (2, 3 \*\*JIHIDOROBENZO) [b]Franc 5  
\*\*IRU-2 \*\*MECHI roux pyrazino [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
SHISU\*\* 2,3,6 and 7,12,12a \*\*HEKISA hydronalium 6-(5 \*\*BUROMO\*\* 2 \*\*CHIENIRU)-2  
\*\*MECHI roux pyrazino [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
SHISU\*\* 2,3,6, 7,12,12a \*\*HEKISA hydronalium 2 \*\*BUCHIRU\*\* 6-(4 \*\*MECHIRU phenyl)  
\*\*PIRAJINO [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
(6R, 12aR) -2, 3, 6, 7 and 12, and 12a \*\*HEKISA hydronalium 2 \*\*ISO propyl 6-(3, 4 \*\*MECHI  
range oxyphenyl) \*\*PIRAJINO [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
(6R, 12aR) -2, 3, 6, 7 and 12, and 12a \*\*HEKISA hydronalium 2 \*\*SHIKURO pentyl 6-(3, 4  
\*\*MECHI range oxyphenyl) \*\*PIRAJINO [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
(6R, 12aR) -2,3,6 and 7,12,12a \*\*HEKISA hydronalium 2 \*\*SHIKURO propylmethyl 6-(4  
\*\*METOKISHI phenyl) \*\*PIRAJINO [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
(6R, 12aR) -2,3,6 and 7,12,12a \*\*HEKISA hydronalium 6-(3 \*\*KURORO\*\* 4 \*\*METOKISHI  
phenyl)-2 \*\*MECHI roux pyrazino [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
(6R, 12aR) -2,3,6 and 7,12,12a \*\*HEKISA hydronalium 2 \*\*MECHIRU\*\* 6-(3, 4 \*\*MECHI range  
oxyphenyl) \*\*PIRAJINO [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
(6R, 12aR) -2,3,6 and 7,12,12a \*\*HEKISA hydronalium 6-(3, 4 \*\*MECHI range oxyphenyl)  
\*\*PIRAJINO [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 1, 4 \*\*JION;  
(5aR, 12R, 14aS) -1,2,3, 5,6,11 and 12, 14a \*\*OKUTA hydronalium 12-(3, 4 \*\*MECHI range  
oxyphenyl) \*\*PIRORO [1", 2":4', 5'] Pyrazino[2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] Indore 5-1, 4 \*\*JION;  
And a salt and solvate which are permitted on those physiology.
10. (6R, 12aR) -2,3,6 and 7,12,12a \*\*HEKISA hydronalium 2 \*\*MECHIRU\*\* 6-(3, 4 \*\*MECHI  
range oxyphenyl) \*\*PIRAJINO [2', 1':6, 1] Pyrid[3, 4-b] A salt and solvate which are permitted  
on Indore 1, 4 \*\*JION, and its physiology.
11. Stability, instability and variety angina pectoris (angina), hypertension, Pulmonary  
hypertension, a chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, renal failure,  
atherosclerosis, The compound according to any one of claims 1 to 10 used for a therapy of a

disease characterized with an obstacle of blood vessel patency reduction condition, a peripheral vascular disease, an angiopathy, an inflammation disease, a fit, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, or intestinal motility.

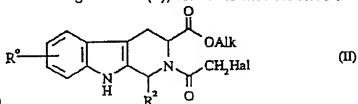
12. Stability, instability and variety angina pectoris (angina), hypertension, Pulmonary hypertension, a chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, renal failure, atherosclerosis, Use of the compound according to any one of claims 1 to 10 to manufacture of a therapeutic reagent of a disease characterized with an obstacle of blood vessel patency reduction condition, a peripheral vascular disease, an angiopathy, an inflammation disease, a fit, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, or intestinal motility.

13. . Become any 1 paragraph of Claims 1-10 from a thing of a compound of a description for which the body is remedially medicated with an effective dose. Stability in Homo sapiens or a nonhuman moving object, instability, and variety angina pectoris (angina), Hypertension, pulmonary hypertension, a chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, renal failure, atherosclerosis, A therapeutic method of a disease characterized with an obstacle of blood vessel patency reduction condition, a peripheral vascular disease, an angiopathy, an inflammation disease, a fit, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, or intestinal motility.

14. A medicinal composition which contains a compound of a description in any 1 paragraph of Claims 1-10 together with dilution or a career permitted on the pharmaceutical sciences.

15. A manufacturing method of a medicinal composition containing the above-mentioned compound which becomes any 1 paragraph of Claims 1-10 from mixing a compound of a description together with dilution or a career permitted on pharmaceutical sciences for it.

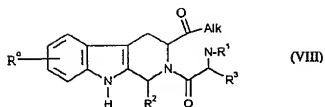
16. A method (A) (a method (A) compound of following formula (II)) for  $R^3$  to manufacture a



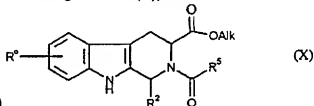
compound showing hydrogen of formula (I)

. Process (the above-mentioned inside Alk of a formula expresses  $C_{1-6}$  alkyl, and its Hal is a

halogen atom) by primary amine  $R^1NH_2$ . Or a method (B) (a method (B) is a compound of following formula (VIII)) for manufacturing a compound of formula (I) which  $R^1$  and  $R^3$  become together, and expresses 3 or 4 member alkyl or an alkenyl chain



. Consist of cyclization of ( $C_{1-6}$  alkyl is expressed,  $R^1$  and  $R^3$  become together, and the above-mentioned inside Alk of a formula expresses both the above 3 or 4 member chain). Or a method (C) (a method (C) is a compound of following formula (X)) for  $R^3$  to manufacture a



compound showing  $C_{1-3}$  alkyl of formula (I)

. Consist of cyclization of (in the above-mentioned inside Alk of a formula,  $C_{1-6}$  alkyl is expressed and  $R^5$  expresses  $C_{2-5}$  alkyl replaced in  $C_1$  with a halogen atom). or -- A

manufacturing method of a compound of formula (I) which consists of i converting process following an above method (A), (B), or (C) and/or ii salt formation, or iii solvate formation.

17. A compound of formula (II) excluding compound (III), (V), (VI), and (VII) whose phenyl and Alk hydrogen and  $R^2$  are methyl in  $R^0$ , (III), (V), (VI), (VII), (VIII), and (X).

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-508113

(43) 公表日 平成9年(1997) 8月19日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	
C 0 7 D 47/14	1 0 2	9283-4C	C 0 7 D 47/14	1 0 2
A 6 1 K 31/495	A B E	9454-4C	A 6 1 K 31/495	A B E
	A B F	9454-4C		A B F
	A B L	9454-4C		A B L
	A B M	9454-4C		A B M
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全101頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-519339  
 (36) (22) 出願日 平成7年(1995) 1月19日  
 (35) 新式文提出日 平成8年(1996) 7月22日  
 (36) 国際出願番号 P C T / E P 9 5 / 0 0 1 8 3  
 (37) 国際公開番号 W O 9 5 / 1 9 9 7 8  
 (37) 国際公開日 平成7年(1995) 7月27日  
 (31) 優先権主張番号 9 4 0 1 0 9 0 . 7  
 (32) 優先日 1994年1月21日  
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

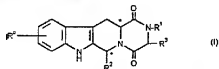
(71) 出願人 ラボラトワール、グラクソ、ウェルカム、ソシエテ、アノニム  
 フランス国パリ、リュ、ピヌーズ、43  
 (72) 発明者 ドーガン、アラン クロード マリー  
 フランス国レ、ジュリ、アブニュ、ド、ケベック、25、ゼット、ア、ド、クルタプ  
 フ、ラボラトワール、グラクソ、ソシエテ、アノニム、サントル、ド、ルシエル  
 シュ内  
 (74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 四環式誘導体、製造方法および用途

(57) 【要約】

下記式(1)の化合物



並びにその塩および溶媒物(上記式中: R<sup>0</sup>は水素、ハロゲンまたはC<sub>1-6</sub>アルキルを表し、R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、アリールC<sub>1-6</sub>アルキルまたはヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキルを表し、R<sup>2</sup>はベンゼン、チオフェン、フランおよびピリジンから選択される場合により置換された単環式芳香族環、またはベンゼン環炭素原子の1つによって分子の残りに結合される場合により置換された二環式環

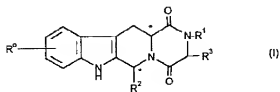


(縮合環Aは飽和されているかまたは一部もしくは全部不飽和である5または6員環であって、炭素原子並びに場合により酸素、イオウおよび窒素から選択される1または2つのヘテロ原子からなる)を表し、およびR<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを表すか、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって3または4員アルキルまたはアルケニル環を表す)。式(1)の化合物はサイクリックグアノシン3', 5'-リン酸特異性ホスホジエステラーゼ(cGMP特異性PDE)の強力な選択的阻害剤であり、心血管系障害の治療を含めてこのような阻害が有益である様々な治療分野で有用性を有する。



## 【特許請求の範囲】

1. 下記式 (I) の化合物並びにその塩および溶媒和物。



(上記式中：

$R^0$ は水素、ハロゲンまたは $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-3}$ アルキル、アリール $C_{1-3}$ アルキルまたはヘテロアリール $C_{1-3}$ アルキルを表し、

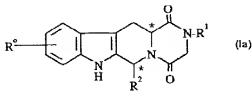
$R^2$ はベンゼン、チオフェン、フランおよびビリジンから選択される場合により置換された単環式芳香族環、またはベンゼン環炭素原子の1つによって分子の残りに結合される場合により置換された二環式環



(縮合環Aは飽和されているかまたは一部もしくは全部不飽和である5または6員環であって、炭素原子並びに場合により酸素、イオウおよび窒素から選択される1または2つのヘテロ原子からなる)を表し、および

$R^2$ は水素または $C_{1-3}$ アルキルを表すか、あるいは $R^1$ および $R^2$ は一緒になって3または4員アルキルまたはアルケニル鎖を表す)

2. 下記式 (Ia) の化合物並びにその塩および溶媒和物。



(上記式中：

$R^0$ は水素、ハロゲンまたは $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-}$

g シクロアルキル  $C_{1-3}$  アルキル、アリール  $C_{1-3}$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_{1-3}$  アルキルを表し、および

$R^2$  はベンゼン、チオフェン、フランおよびビリジンから選択される場合により置換された単環式芳香族環、またはベンゼン環炭素原子の1つによって分子の残りに結合される場合により置換された二環式環



(縮合環 A は飽和されているかまたは一部もしくは全部不飽和である5または6員環であって、炭素原子並びに場合により酸素、イオウおよび窒素から選択される1または2つのヘテロ原子からなる)を表す)

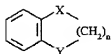
3.  $R^0$  が水素を表す、請求項1または2に記載の化合物。

4.  $R^1$  が水素、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキルメチル、ビリジル  $C_{1-3}$  アルキル、フリル  $C_{1-3}$  アルキルまたは場合により置換されたベンジルを表す、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

5.  $R^1$  および  $R^3$  が一緒になって3員アルキル鎖を表す、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

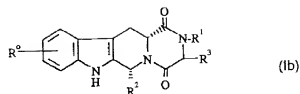
6.  $R^3$  が水素を表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

7.  $R^2$  が場合により置換されたベンゼン、チオフェン、フラン、ビリジンまたはナフタレン環、あるいは場合により置換された二環式環



(上記式中、 $n$  は1または2であり、 $X$  および  $Y$  は各々  $CH_2$  または  $O$  である)を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

8. 下記式 (Ib) で表される式 (I) のシス異性体



(上記式中、 $R^0$ は水素またはハロゲンであり、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記請求項で定義されたとおりである) およびラセミ混合物を含めたそのシス光学エナンチオマーとの混合物、並びにこれら化合物の塩および溶媒和物。

9. シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-(4-ピリジルメチル)-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(2, 3-ジヒドロベンゾ〔b〕フラン-5-イル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(5-ブromo-2-チエニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(4-メチルフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-イ

ソプロビル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロペンチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロアプロビルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン;

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン;

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン;

(5aR, 12R, 14aS) - 1, 2, 3, 5, 6, 11, 12, 14a - オクタヒドロ - 12 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピロロ〔1'', 2'' : 4', 5'〕ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 5 - 1, 4 - ジオン;

並びにそれらの生理学上許容される塩および溶媒和物。

10. (6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

並びにその生理学上許容される塩および溶媒和物。

11. 安定、不安定および変種狭心症 (angina)、高血圧、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管開通性減少症状、末梢血管疾患、血管障害、炎症疾患、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障または腸運動の障害で特徴付けられる疾患の治療に用いられる、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

12. 安定、不安定および変種狭心症 (angina)、高血圧、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管開通性減少症状、末梢血管疾患、血管障害、炎症疾患、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障または腸運動の障害で特徴付けられる疾患の治療用薬剤の製造への、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物の

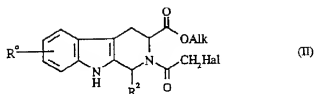
使用。

13. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物の治療上有効量を体に投与することからなる、ヒトまたは非ヒト動物体における安定、不安定および変種狭心症(angina)、高血圧、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管閉塞性減少症状、末梢血管疾患、血管障害、炎症疾患、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障または腸運動の障害で特徴付けられる疾患の治療方法。

14. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物をその薬学上許容される希釈物またはキャリアと一緒に含んでなる医薬組成物。

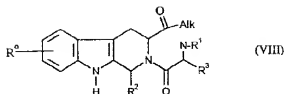
15. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物をそのための薬学上許容される希釈物またはキャリアと一緒に混合することからなる、上記化合物を含んでなる医薬組成物の製造方法。

16.  $R^3$ が水素を表す式(I)の化合物を製造するための方法(A)(方法(A)では下記式(II)の化合物



(上記式中Alkは $C_{1-8}$ アルキルを表し、Halはハロゲン原子である)を一級アミン $R^1NH_2$ で処理する)、または

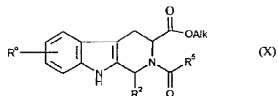
$R^1$ および $R^3$ が一緒になって3または4員アルキルまたはアルケニル鎖を表す式(I)の化合物を製造するための方法(B)(方法(B)は下記式(VIII)の化合物



(上記式中Alkは $C_{1-8}$ アルキルを表し、 $R^1$ および $R^3$ は一緒になって前記の

ような3または4員鎖双方を表す)の環化からなる)、または

$R^3$ が $C_{1-5}$ アルキルを表す式(I)の化合物を製造するための方法(C)(方法(C)は下記式(X)の化合物



(上記式中Alkは $C_{1-5}$ アルキルを表し、 $R^5$ はハロゲン原子により $C_1$ において置換された $C_{2-5}$ アルキルを表す)の環化からなる)、または

前記のような方法(A)、(B)または(C)に続く

i) 変換工程および/または

ii) 塩形成、または

iii) 溶媒和物形成

からなる、式(I)の化合物の製造方法。

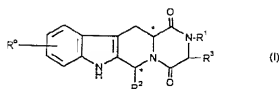
17.  $R^6$ が水素、 $R^2$ がフェニルおよびAlkがメチルである化合物(III)、(V)、(VI)および(VII)を除いた、式(II)、(III)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)および(X)の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

四環式誘導体、製造方法および用途

本発明は、一連の四環式誘導体、それらの製造方法、それらを含有した医薬組成物、および治療剤としてのそれらの用途に関する。特に、本発明はサイクリックグアノシン<sup>3'</sup>, 5'-リン酸(モノリン酸)特異性ホスホジエステラーゼ(cGMP特異性PDE)の強力な選択的阻害剤である四環式誘導体に関し、心血管系障害の治療を含めてこのような阻害が有益であると考えられる様々な治療分野で有用性を有する。

このため、第一面によれば、本発明は下記式(I)の化合物



とその塩および溶媒和物(例えば水和物)を提供し、上記において:

R<sup>2</sup>は水素、ハロゲンまたはC<sub>1-6</sub>アルキルを表し、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-3</sub>アルキル、アリールC<sub>1-3</sub>アルキルまたはヘテロアリールC<sub>1-3</sub>アルキルを表し、

R<sup>3</sup>はベンゼン、チオフェン、フランおよびピリジンから選択される場合により置換された単環式芳香族環、またはベンゼン環炭素原子の1つによって分子の残りに結合される場合により置換された二環式環

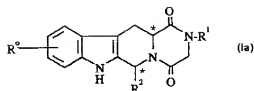


(縮合環Aは飽和されているかまたは一部もしくは全部不飽和である5または6員環であって、炭素原子並びに場合により酸素、イオウおよび窒素から選択される1または2つのヘテロ原子からなる)を表し、および

R<sup>3</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを表すか、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は一緒になって3または4員アルキルまたはアルケニル鎖を表す。

式(I)の化合物のサブグループが本発明で更に提供され、そのサブグループ

は下記式 (I a) の化合物



とその塩および溶媒和物（例えば水和物）からなり、上記において：

$R^2$ は水素、ハロゲンまたは $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^3$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-3}$ アルキル、アリール $C_{1-3}$ アルキルまたはヘテロアリール $C_{1-3}$ アルキルを表し、および

$R^4$ はベンゼン、チオフェン、フランおよびビリジンから選択される場合により置換された単環式芳香族環、またはベンゼン環炭素原子の1つによって分子の残りに結合される場合により置換された二環式環



（縮合環Aは飽和されているかまたは一部もしくは全部不飽和であるかまたは6員環であって、炭素原子並びに場合により酸素、イオウおよび窒素から選択される1または2つのヘテロ原子からなる）を表す。

上記 $R^1$ の中において、アリール $C_{1-3}$ アルキル基の一部として“アリール”という用語は、フェニル、あるいはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アル

コキシおよびメチレンジオキシから選択される1以上（例えば1、2または3）の置換基で置換されたフェニルを意味する。ヘテロアリール $C_{1-3}$ アルキル基の一部として“ヘテロアリール”という用語は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1以上（例えば1、2または3）の置換基で場合により各々置換されたチエニル、フリルまたはビリジルを意味する。基または $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-3}$ アルキル基の一部として“ $C_{3-8}$ シクロアルキル”という用語は、3〜8つの炭素原子からなる単環式環を意味する。適切なシクロアルキル環の例には $C_{3-6}$ シクロアルキル環シクロプロピル、シクロブチル、シク

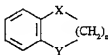


ロベンチルおよびシクロヘキシルがある。

上記  $R^a$  の中において、任意のベンゼン環置換基はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-CO_2R^b$ 、ハロ  $C_{1-6}$ アルキル、ハロ  $C_{1-6}$ アルコキシ、シアノ、ニトロおよび  $NR^aR^b$  を含めた1以上（例えば1、2または3）の原子または基から選択され、ここで  $R^a$  および  $R^b$  は各々水素または  $C_{1-6}$ アルキルであるか、あるいは  $R^a$  は  $C_{2-7}$ アルカノイルまたは  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを表してもよい。残りの環系について任意の置換基は、上記のようなハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシおよびアリール  $C_{1-3}$ アルキルを含めた1以上（例えば1、2または3）の原子または基から選択される。二環式環



は、例えばナフタレン、ヘテロ環、例えばベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、インドール、ベンゾチオフェンまたはベンゾフラン、あるいは



（上記において、 $n$ は整数1または2であり、 $X$ および $Y$ は各々  $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$  または  $NH$  を表す）を表す。

上記定義において、基または基の一部として“アルキル”という用語は直鎖または利用できるときは分岐鎖アルキル部分を意味する。例えば、それはメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $s$ -ブチルおよび $t$ -ブチルで表されるような  $C_{1-4}$ アルキル官能基を表す。ここで用いられる“アルケニル”という用語には、ビニルおよびアリル基のような直鎖および分岐アルケニル基がある。ここで用いられる“アルキニル”という用語には、直鎖および分岐アルキニル基、適切にはアセチレンがある。ここで“ハロゲン”という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。“ハロ  $C_{1-6}$ アルキル”という用語は、1以上の炭素原子において1以上（例えば1、2または3）のハロゲン原子で置換された1～6つの炭素原子からなる上記のようなアルキル基を意味す

る。同様に、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ基とは、酸素原子によりR<sup>2</sup>ベンゼン環に結合された上記のようなハロC<sub>1-6</sub>アルキル基である。ハロC<sub>1-6</sub>アルキル基の例にはトリフルオロメチルおよび2, 2, 2-トリフルオロエチルがある。ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ基の例はトリフルオロメトキシである。“C<sub>2-7</sub>アルカノイル”という用語はC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を意味し、ここでC<sub>1-6</sub>アルキル部分は前記のとおりである。適切なC<sub>2-7</sub>アルカノイル基の例はC<sub>2</sub>アルカノイル基アセチルである。

R<sup>2</sup>がハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基であるとき、この置換基が四環式環のフェニル部分でいずれかの利用しうる箇所に位置することは明らかであろう。しかしながら、具体的な結合部位は環10位である。

式(I)の化合物は2以上の不斉中心を含み、このためエナンチオマーまたはジアステロマーとして存在できる。特に、上記式(I)において、2つの環キラル中心は星印で表示されている。本発明には式(I)の化合物の混合物および

別々な個別異性体を双方とも含むことが理解されるであろう。

式(I)の化合物は互変異性体で存在してもよく、本発明にはその混合物および別々な個別互変異性体を双方とも含む。

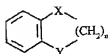
塩基性中心を有する式(I)の化合物の薬学上許容される塩は、薬学上許容される酸と形成される酸付加塩である。例には塩酸、臭化水素酸、硫酸または重硫酸、リン酸またはリン酸水素、酢酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸塩がある。式(I)の化合物は塩基との薬学上許容される金属塩、特にアルカリ金属塩も提供できる。例にはナトリウムおよびカリウム塩がある。

本発明の化合物の具体的なグループは、R<sup>0</sup>が水素またはハロゲン(例えばフッ素)、特に水素である式(I)の化合物である。

本発明の化合物のもう1つの具体的なグループは、R<sup>1</sup>が水素、C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルメチル、ビリジルC<sub>1-3</sub>アルキル、フリルC<sub>1-3</sub>アルキルまたは場合により置換されたベンジ

ルを表す式 (I) の化合物である。化合物のこの具体的なグループの中において、 $C_{1-4}$ アルキル基の例はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピルおよび  $n$ -ブチルである。 $C_{3-8}$ シクロアルキルメチル基の例はシクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルメチルである。場合により置換されたベンジル基の例にはベンジルおよびハロベンジル (例えばフルオロベンジル) がある。

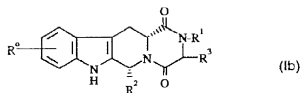
本発明の化合物の別な具体的グループは、 $R^2$ が場合により置換されたベンゼン、チオフェン、フラン、ピリジンまたはナフタレン環、あるいは場合により置換された二環式環



(上記において、 $n$ は1または2であり、XおよびYは各々 $CH_2$ またはOである)を表す式 (I) の化合物である。化合物のこの具体的なグループの中において、置換ベンゼン基の例はハロゲン (例えば塩素)、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル (例えばメチル、エチルまたは  $i$ -プロピル)、 $C_{1-3}$ アルコキシ (例えばメトキシまたはエトキシ)、 $-CO_2R^b$ 、ハロメチル (例えば、トリフルオロメチル)、ハロメトキシ (例えばトリフルオロメトキシ)、シアノ、ニトロまたは  $NR^aR^b$  ( $R^a$ および  $R^b$ は各々水素またはメチルであるか、あるいは  $R^a$ はアセチルである) のうち1つで置換されたベンゼン、あるいはジハロ (例えばジクロロ) または  $C_{1-3}$ アルコキシ (例えばメトキシ) とハロゲン (例えば塩素) およびヒドロキシのうち1つで置換されたベンゼンである。置換チオフェン環の例はハロ (例えばブロモ) 置換チオフェン環である。

式 I の化合物の更に別な具体的グループは、 $R^3$ が水素を表すか、または  $R^1$ および  $R^3$ が一緒になって3員アルキル鎖を表す場合である。

本発明の化合物の好ましいグループは、下記式 (Ib) で表される式 (I) のシス異性体



(上記式中、 $R^0$ は水素またはハロゲン（例えばフッ素）、特に水素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記のとおりである）およびラセミ混合物を含めたそれらのシス光学エナンチオマーとの混合物、これら化合物の塩および溶媒和物（例

えば水和物）である。

式（I b）で表される単一異性体、即ち6 R、1 2 a R異性体が特に好ましい。

上記定義の中において、 $R^1$ は好ましくは $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル、エチル、i-プロピルおよびn-ブチル）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例えばシクロペンチル）または $C_{3-8}$ シクロアルキルメチル（例えばシクロプロピルメチル）を表す。

$R^2$ は好ましくは置換ベンゼン環、例えば $C_{1-3}$ アルコキシ（例えばメトキシ）または $C_{1-3}$ アルコキシ（例えばメトキシ）およびハロゲン（例えば塩素）で置換されたベンゼン、特に4-メトキシフェニルまたは3-クロロ-4-メトキシフェニルを表すか、あるいは $R^2$ は好ましくは3, 4-メチレンジオキシフェニルを表す。

本発明には前記具体的および好ましい基のすべての適切な組合せを包含していることが理解されるであろう。

本発明の具体的な個別化合物には：

シス-2, 3, 6, 7, 1 2, 1 2 a-ヘキサヒドロ-2-(4-ピリジルメチル)-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン；

シス-2, 3, 6, 7, 1 2, 1 2 a-ヘキサヒドロ-6-(2, 3-ジヒドロベンゾ〔b〕フラン-5-イル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン；

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(5-ブromo-2-チエニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(4-メチルフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕イ

ンドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-イソプロピル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロペンチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロプロピルメチル-6-(4-メトキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン;

(5aR, 12R, 14aS)-1, 2, 3, 5, 6, 11, 12, 14a-オクタヒドロ-12-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピロロ〔1'', 2'': 4', 5'〕ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-5-1, 4-ジオン;

とそれらの生理学上許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）がある。

本発明の特別な化合物は：

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メ  
チル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6  
, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

とその生理学上許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）である。

本発明の化合物はcGMP特異性PDEの強力な選択的阻害剤であることが示された。このため、式(I)の化合物は治療、特にcGMP特異性PDEの阻害が有益であると考えられる様々な症状の治療、に関する。

本発明の化合物により示された選択的PDE-V阻害の結果としてcGMPレベルは上昇するため、有益な抗血小板、抗好中球、抗血管痙攣、血管拡張、ナトリウム利尿および利尿活性と、内皮細胞由来弛緩因子(EDRF)、ニトロ血管拡張剤、心房性ナトリウム利尿因子(ANF)、脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、Cタイプナトリウム利尿ペプチド(CNP)および内皮細胞依存性弛緩剤、例えばブラジキニン、アセチルコリンおよび5-HT<sub>2</sub>の効果の増強作用を生じることができる。したがって、式(I)の化合物は安定、不安定および変種(Prinzmetal)狭心症(angina)、高血圧、肺高血圧、うつ血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管閉塞性減少症状(例えば経皮経管冠状動脈形成後)、末梢血管疾患、血管障害、例えばRaynaud's病、炎症疾患、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障と、腸運動の障害で特徴付けられる疾患(例えば過敏性腸症候群)を含めたいくつかの障害の治療に有用性をもつ。

ここで治療への言及には、確定された症状の治療のみならず、予防にも及ぶことが明らかであろう。

式(I)の化合物あるいはその生理学上許容される塩または溶媒和物が、そのままの化合物として、またはそれらを含む医薬組成物として投与できることも明らかであろう。

このため、本発明の別な面として、安定、不安定および変種(Prinzmetal)狭心症、高血圧、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管開通性減少症状(例えばPTCA後)、末梢血管疾患、血管障害、例えばRaynaud's病、炎症疾患、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障または腸運動の障害で特徴付けられる疾患(例えばIBS)の治療用として式(I)の化合物が提供される。

本発明のもう1つの面によれば、安定、不安定および変種(Prinzmetal)アングナ、高血圧、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管開通性減少症状(例えばPTCA後)、末梢血管疾患、血管障害、例えばRaynaud's病、炎症疾患、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障または腸運動の障害で特徴付けられる疾患(例えばIBS)の治療用薬剤の製造に関する式(I)の化合物の使用が提供される。

別な面において、本発明は治療上有効量の式(I)の化合物を体に投与することからなる、ヒトまたは非ヒト動物体における安定、不安定および変種(Prinzmetal)狭心症、高血圧、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管開通性減少症状(例えばPTCA後)、末梢血管疾患、血管障害、例えばRaynaud's病、炎症疾患、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障または腸運動の障害で特徴付けられる疾患(例えばIBS)の治療方法を提供する。

本発明の化合物はいずれか適切な経路、例えば経口、経口腔、舌下、直腸、膈、鼻、局所または非経口(静脈内、筋肉内、皮下および冠状内を含む)投与により投与される。経口投与が通常好ましい。

上記障害の治療または予防的治療でヒトへの投与の場合、式(I)の化合物の経口投与量は平均成人患者(70kg)で通常1日0.5〜800mgの範囲内

である。このため、典型的成人患者の場合、個々の錠剤またはカプセルは、1日1回または数回にわたりシングルまたはマルチ用量で投与のために、適切な薬学上許容されるビヒクルまたはキャリア中に0.2〜400mgの活性化合物を含

有している。静脈内、経口腔または舌下投与についての投与量は、典型的には所要のようにシングル用量当たり0.1～400mgの範囲内である。現実には医師が個々の患者に最も適した実際の投薬法を決定するが、それは具体的患者の年齢、体重および応答性に依りて変わる。上記投与量は平均的ケースの例であるが、それより高いまたは低い投与量範囲でもメリットがある個々のケースがあり、そのようなものも本発明の範囲内に属する。

ヒト用の場合、式(Ⅰ)の化合物は単独で投与してもよいが、通常意図した投与経路および標準的医療実務に従い選択される製剤キャリアと混合して投与される。例えば、化合物はゲンアンまたはラクトースのような賦形剤を含有した錠剤、単独または賦形剤と混合されたカプセルまたはオビュール(ovule)、あるいは香味または着色剤を含有したエリキシルまたは懸濁液の形で経口、経口腔または舌下投与される。このような液体製剤は懸濁剤(例えばメチルセルロース、witepsolのような半合成グリセリド、あるいはアプリコット仁油およびPEG-6エステル混合物またはPEG-8およびカプリル／カプリングリセリドの混合物のようなグリセリドの混合物)のような薬学上許容される添加剤と共に製造される。化合物は非経口で、例えば静脈内、筋肉内、皮下または冠状内に注射してもよい。非経口投与の場合、化合物は血液と等張な溶液を作るために他の物質、例えば塩またはマンニトールまたはグルコースのような単糖を含有した無菌水溶液の形で最良に用いられる。

このため、本発明は別な面において式(Ⅰ)の化合物をそのための薬学上許容される希釈物またはキャリアと一緒に含んでなる医薬組成物を提供する。

式(Ⅰ)の化合物をそのための薬学上許容される希釈物またはキャリアと一緒に

に混合することからなる、式(Ⅰ)の化合物を含んだ医薬組成物の製造方法が本発明により更に提供される。

式(Ⅰ)の化合物は上記病状の治療に有用な他の治療剤と組合せて用いてもよい。このため、本発明はもう1つの面において式(Ⅰ)の化合物と他の治療活性剤との組合せを提供する。

上記組合せは好ましくは医薬処方物の形で使用に供され、このため薬学上許容



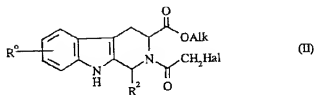
される希釈物またはキャリアと一緒にされた上記のような組合せからなる医薬組成物は本発明の別な面を形成する。

このような組合せの個別成分は、別々な医薬処方物として連続的または同時に投与してもよい。

式(I)の化合物との組合せ使用について知られる治療剤の適切な用量は、当業者であれば容易にわかる。

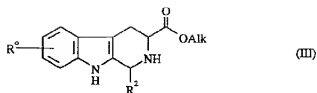
式(I)の化合物は、当業界で知られるいずれか適切な方法によるか、または本発明の一部を形成する下記方法により製造される。下記方法において、 $R^0$ 、 $R^1$ および $R^2$ は他で指摘されないかぎり前記式(I)で定義されたとおりである。

このため、 $R^3$ が水素を表す式(I)の化合物を製造するための方法(A)では、アルコール(例えばメタノールまたはエタノール)のような適切な溶媒または溶媒の混合液中、好ましくは20℃～還流の温度(例えば約50℃)において、下記式(II)の化合物



(上記式中Alkは $C_{1-8}$ アルキル、例えばメチルまたはエチルを表し、Halはハロゲン原子、例えば塩素である)を一級アミン $R^1NH_2$ で処理する。

式(II)の化合物は、好ましくは、ハロゲン化炭化水素(例えばトリクロロメタンまたはジクロロメタン)またはエーテル(例えばテトラヒドロフラン)のような適切な溶媒中、好ましくは有機アミン(例えばトリエチルアミンのようなトリアルキルアミン)または炭酸もしくは炭酸水素アルカリ金属(例えば $NaHCO_3$ )のような塩基の存在下において、下記式(III)の化合物



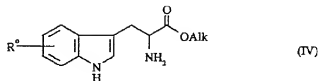
をハロアセチルハライド（例えば塩化クロロアセチル）で処理することにより製造される。反応は、好ましくは $-20 \sim +20^{\circ}\text{C}$ の温度（例えば約 $0^{\circ}\text{C}$ ）で行われる。

式（I）の化合物は、式(III)の化合物から精製せずに単離された式（II）の化合物を経て2工程操作で製造してもよい。

式（I）の化合物は、式(III)の適切なエナンチオマーから2工程で個別のエナンチオマーとして、あるいは式(III)のシスまたはトランス異性体の対の対応混合物からシスまたはトランス異性体の対の混合物（例えばラセミ体）として製造される。

本発明の化合物の個別エナンチオマーは、ラセミ混合物の分離について当業界で知られる方法を用いる、例えばHypersilナフチル尿素のようなキラルカラムでHPLC（高性能液体クロマトグラフィー）を用いる分割により、ラセミ体から製造される。

式(III)の化合物は、好ましくは、下記操作（a）および（b）に従い下記式（IV）のトリプトファンアルキルエステル



（上記式中Alkは前記のとおりである）またはその塩（例えば塩酸塩）から製造される。操作（b）は式(III)のシス異性体を製造するために適するだけであり、適宜にD-またはL-トリプトファンアルキルエステルから式(III)の個別シス異性体を製造するために特に適している。

#### 操作（a）

これは式（IV）の化合物とアルデヒド $\text{R}^2\text{CHO}$ とのPictet-Spengler環化から

なる。反応は、好ましくはハロゲン化炭化水素（例えばジクロロメタン）または芳香族炭化水素（例えばトルエン）のような適切な溶媒中トリフルオロ酢酸のような酸の存在下で行われる。反応は、1工程で式(III)の化合物を得るために、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流の温度で行われる。反応は、場合により生成する水を捕捉するためにDean-Stark装置を用いて、芳香族炭化水素（例えばベンゼンまたはトルエン）のような溶媒中還流下で行ってもよい。

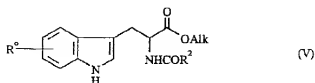
その反応ではシスおよびトランス異性体の混合物を与えるが、これはラセミまたはエナンチオマー純粋なトリプトファンアルキルエステルが発見物質として用いられたかどうかに応じてシスまたはトランス異性体の対の個別エナンチオマーまたはラセミ体である。個別のシスまたはトランスエナンチオマーは、好ましくは適切な溶媒および溶出液を用いた分別結晶化またはクロマトグラフィー（例えばフラッシュカラムクロマトグラフィー）によりその混合物から分離される。同様に、シスおよびトランス異性体の対は、適切な溶出液を用いたクロマトグラフィー（例えばフラッシュカラムクロマトグラフィー）により分離してもよい。光学的に純粋なトランス異性体は、適切なエビマー化操作を用いて光学的に純粋なシス異性体に変換してもよい。1つのこのような操作では、 $0^{\circ}\text{C}$ から溶液の還流温度までの温度において、トランス異性体またはシスおよびトランス異性体の混合物（例えば1:1混合物）をメタノール性または水性塩化水素で処理する。次いで混合液は得られたジアステレオマーを分離するためにクロマトグラフィー

（例えばフラッシュカラムクロマトグラフィー）に付されるか、または水性塩化水素を利用した操作において所望のシス異性体が塩酸塩として沈殿して、その後ろ過により単離される。

#### 操作 (b)

これは式(IV)の化合物またはその塩（例えば塩酸塩）から4工程操作を要する。その操作は式(IV)のD-トリプトファンアルキルエステルまたはその塩（例えば塩酸塩）から式(III)の1R, 3R異性体を製造するために特に適している。このとき、第一工程(i)では塩基、例えばトリアルキルアミン（例えばトリエチルアミン）のような有機塩基の存在下において式(IV)の化合物を酸ハラ

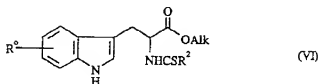
イド  $R^2COHal$  ( $Hal$  は前記のとおりである) で処理して、下記式 (V) の化合物



を生じる。

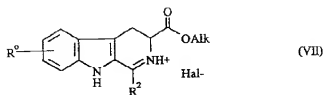
反応は、好ましくは、ハロゲン化炭化水素 (例えばジクロロメタン) またはエーテル (例えばテトラヒドロフラン) のような適切な溶媒中  $-20 \sim +40^\circ C$  の温度で行われる。

工程 (ii) では、アミド基をチオアミド基に変換する試薬で式 (V) の化合物を処理する。適切な硫化剤は当業界で周知である。このため、例えば反応は好ましくは (V) を Lawesson's 試薬で処理することにより行われる。この反応は好ましくはエーテル (例えばジメトキシエタン) または芳香族炭化水素 (例えばトルエン) のような適切な溶媒中  $40 \sim 80^\circ C$  のような高温で行われて、下記式 (VI) の化合物



を生じる。

工程 (iii) では式 (VI) の化合物を適切な試薬で処理して、下記式 (VII) の化合物を生じる

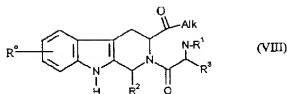


(上記式中  $Hal$  はハロゲン原子、例えばヨウ素である)。反応は、好ましくは

ハロゲン化炭化水素（例えばジクロロメタン）のような適切な溶媒中高温（例えば還流下）でメチルハライド（例えばヨウ化メチル）のようなアルキル化剤またはアセチルハライド（例えば塩化アセチル）のようなアシル化剤で（VI）を処理することにより行われる。

工程（iv）において、得られた式（VII）のイミニウムハライドは水素化ホウ素、例えば水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤で処理されて、式（III）の望ましい化合物を生じる。反応は、好ましくはアルコール（例えばメタノール）のような適切な溶媒中低温、例えば $-100 \sim 0^{\circ}\text{C}$ の範囲内で行われる。

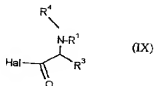
$\text{R}^1$ および $\text{R}^3$ が一緒になって3または4員アルキルまたはアルケニル鎖を表す式（I）の化合物を製造するための方法（B）が本発明により更に提供され、方法（B）は下記式（VIII）の化合物



（上記式中  $\text{Alk}$  は  $\text{C}_{1-6}$  アルキルを表し、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^3$  は一緒になって前

記のような3または4員鎖双方を表す）の環化からなる。環化は、適切には、アルコール性溶媒（例えばメタノール）のような有機溶媒中、場合によりテトラヒドロフランのようなエーテル溶媒中、還元剤、適切には炭素担持パラジウムののようなパラジウム触媒の存在下で行われる。

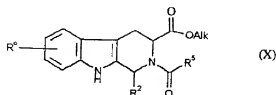
好ましくは、式（VIII）の化合物は前記のような式（III）の化合物と下記式（IX）の化合物



（上記式中  $\text{Hal}$  は前記のようなハロゲン原子を表し、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^3$  は一緒になって前記のような3または4員鎖を表し、 $\text{R}^4$  は保護基、適切にはベンジルオキ

シカルボニル基などを表す)との反応により製造される。典型的には、反応はジクロロメタンのような塩素化有機溶媒およびトリエチルアミンのような三級アミンなどの中で行われる。

本発明の別面によれば、 $R^3$ が $C_{1-8}$ アルキルを表す式(I)の化合物を製造するための方法(C)が提供され、その方法は下記式(X)の化合物



(上記式中Alkは前記のような $C_{1-6}$ アルキルを表し、 $R^5$ はハロゲン原子により $C_1$ で置換された $C_{2-6}$ アルキルを表し、ここでハロゲン原子は前記されたとおりである)の環化からなる。適切には、環化はテトラヒドロフランのようなエーテル溶媒および後の例で記載されるような適切なアミンの存在下で22~26時間のような何時間にもわたる還流により行われる。

適切には、式(X)の化合物は、適切なアシル化技術により、例えばジクロロメタンのようなハロゲン化有機溶媒中においてハロゲン原子により $C_2$ で置換さ

れた $C_{3-6}$ カルボン酸との反応により、式(III)の化合物から製造できる。

式(I)の化合物は式(I)の他の化合物に変換してもよい。このため、例えば、 $R^3$ が置換ベンゼン環であるとき、前記のような方法(A)、(B)または(C)の後で式(I)の適切な置換化合物を製造することが必要であるかまたは望ましい。適切な変換の例には、適切な還元手段(例えば、 $SnCl_2$ のような還元剤または炭素担持パラジウムのようなパラジウム触媒を用いる)によるニトロからアミノまたはアラルキルオキシからヒドロキシへ、あるいは標準アシル化またはスルホニル化条件を用いるアミノからアシルアミノまたはスルホニルアミノのような置換アミノへがある。 $R^3$ が置換二環系を表す場合に、適切な変換ではパラジウム触媒(例えば炭素担持パラジウム)との処理によるような置換基の除去を行い、それにより例えばベンジル置換基が適切な二環系から除去される。

塩基中心を有する式(I)の化合物の薬学上許容される酸付加塩は常法で製造

される。例えば、遊離塩基の溶液は適切な酸とニートでまたは適切な溶媒中で処理され、得られた塩は口過または反応溶媒の真空下蒸発により単離される。薬学上許容される塩基付加塩は、式(Ⅰ)の化合物の溶液を適切な塩基で処理することにより同様の方法で得られる。双方のタイプの塩はイオン交換樹脂技術を用いて形成または変換してもよい。

本発明の化合物は、適切な溶媒からの結晶化または蒸発により溶媒分子と共に単離してもよい。

このため、本発明の別な面によれば、我々は前記のような方法(A)、(B)または(C)に続いて

i) 変換工程および/または

ii) 塩形成、または

iii) 溶媒和物(例えば水和物)形成

を行う、式(Ⅰ)の化合物あるいはその塩または溶媒和物(例えば水和物)の製造方法を提供する。

式(Ⅱ)、(ⅥⅢ)、(Ⅹ)の化合物と式(Ⅲ)、(Ⅴ)、(Ⅵ)および(Ⅶ)の化合物が更に本発明により提供されるが、 $R^0$ が水素、 $R^2$ がフェニルおよびAlkがメチルである化合物(Ⅲ)、(Ⅴ)、(Ⅵ)および(Ⅶ)を除く。

本発明の化合物とそこで用いられる中間体の合成は、以下の非制限例で示されている。以下の例セクションでは、下記略号が用いられている：

DMSO(ジメチルスルホキシド)、MeOH(メタノール)、EtOH(エタノール)、DMF(ジメチルホルムアミド)、EtOAc(酢酸エチル)およびTHF(テトラヒドロフラン)

#### 中間体1および2

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド[3, 4-b]インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

0℃に冷却された無水 $CH_2Cl_2$ (300ml)中ラセミトリプトファンメチルエステル(13g)およびピペロナール(9.7g)の攪拌溶液にトリフルオ

ロ酢酸(9 ml)を滴下し、溶液を環境温度で反応させた。4日後に黄色溶液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 ml)で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$ の飽和水溶液、その後水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。有機層を減圧下で蒸発乾固し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1)で溶出させて精製し、第一中間体1、シス異性体(6.5 g) mp 90-93℃、その後中間体2、トランス異性体(6.4 g) mp 170℃を得た。

下記化合物も同様の方法で得た：

#### 中間体3および4

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-9H-ピリド  
〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび4-メトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体3、白色結晶としてシス異性体 mp 142℃、および中間体4、白色結晶としてトランス異性体 mp 209-210℃を得た。

#### 中間体5

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-メトキシフェニル)-9H-ピリド  
〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび3-メトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、白色結晶として標題化合物 mp 146℃を得た。

#### 中間体6および7

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-エトキシフェニル)-9H-ピリド  
〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび4-エトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体6、白色結晶としてシス異性体 mp 180℃、および中間体7、白色結晶としてトランス異性体 mp 196-198℃を得た。

#### 中間体8および9



1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2, 3-ジヒドロベンゾ〔b〕フラン-5-イル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび2, 3-ジヒドロベンゾ〔b〕フラン-5-カルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体8、白色結晶としてシス異性体mp 106-109℃、および中間体9、白色結晶としてトランス異性体mp 219-222℃を得た。

#### 中間体10および11

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-エチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび1, 4-ベンゾジオキサン-6-カルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体10、白色結晶としてシス異性体mp 104-106℃、および中間体11、白色結晶としてトランス異性体mp 207-209℃を得た。

#### 中間体12

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-クロロフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体の混合物

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび2-クロロベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、白色結晶として標型化合物mp 154℃を得た。

#### 中間体13および14

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-クロロフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび4-クロロベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体13、白色結晶としてシス異性体mp 208-209℃、および中間体14、白色結晶としてトランス異性体mp 10

8-109℃を得た。

#### 中間体15および16

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異

#### 性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび3, 4-ジクロロベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体15、白色固体物としてシス異性体<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.8-7(m, 8H, H芳香族); 5.15(brs, 1H, H-1); 3.9-3.8(dd, 1H, H-3); 3.7(s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.2-3.1(ddd, 1H, H-4); 2.9(m, 1H, H-4); 2.4(brs, 1H, NH)、および中間体16、白色固体物としてトランス異性体mp 204℃を得た。

#### 中間体17

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフチル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル-6-カルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、白色固体物として標題化合物<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.7-7(m, 8H, H芳香族); 5.2(s, 1H, H-1); 4.0(dd, 1H, H-3); 3.8(s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.2(m, 1H, H-4); 3.0(m, 1H, H-4); 2.7(m, 4H, CH<sub>2</sub>Ar); 1.7(s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar)を得た。

#### 中間体18および19

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-ナフチル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび2-ナフトアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体18、白色固体物としてシス異性体<sup>1</sup>H N

MR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.6, 9 (m, 12H, H芳香族) ; 5,

4 (s, 1H, H-1) ; 3.95 (dd, 1H, H-3) ; 3.7 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3.2 (ddd, 1H, H-4) ; 3 (m, 1H, H-4) ; 2.5 (brs, 1H, NH)、および中間体19、白色固体物としてトランス異性体 (0.6g) mp 119℃を得た。

#### 中間体20および21

##### 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-チエニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび2-チオフェンカルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体20、淡黄色固体物としてシス異性体 mp 134-137℃、および中間体21、白色結晶としてトランス異性体 mp 169℃を得た。

#### 中間体22および23

##### 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸エチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンエチルエステルおよび3-チオフェンカルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体22、白色結晶としてシス異性体 mp 130℃、および中間体23、白色結晶としてトランス異性体 mp 182-184℃を得た。

#### 中間体24および25

##### 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(5-ブロモ-2-チエニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび5-ブロモ-2-チオフェンカルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体24、クリーム色固体物としてシス異性体 mp 130℃、および中間体25、クリーム色固体物と

してトランス異性体 mp 205℃を得た。

中間体26および27

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-ブロモ-2-チエニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび4-ブロモ-2-チオフェンカルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体26、クリーム色固体物としてシス異性体mp 200℃、および中間体27、クリーム色固体物としてトランス異性体mp 120℃を得た。

中間体28

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-フリル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体の混合物

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび3-フルアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、黄色固体物として標題化合物mp 130℃を得た。

中間体29および30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(5-メチル-2-フリル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸エチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンエチルエステルおよび5-メチルフルフラールから出発すること以外は同様の方法で、中間体29、油状化合物としてシス異性体<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.7 (br s, 1H, NHインドール); 7.5 (d, 1H, H芳香族); 7.25-6.9 (m, 3H, H芳香族); 6.15 (d, 1H, H芳香族); 5.85 (m, 1H, H芳香族); 5.25 (br s, 1H, H-1); 4.2 (q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.8 (dd, 1H, H-3); 3.2-2.8 (m, 2H, H-4); 2.2 (s, 3H,

CH<sub>3</sub>); 1.25 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、および中間体30、クリーム色固体物としてトランス異性体mp 152℃を得た。

中間体31および32

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-メチルフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸エチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリブトファンエチルエステルおよびp-トルアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体31、白色結晶としてシス異性体mp148℃、および中間体32、白色結晶としてトランス異性体mp180℃を得た。

中間体33および34

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-メチルフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリブトファンメチルエステルおよびm-トルアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体33、白色結晶としてシス異性体<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.6-7 (m, 9H, H芳香族); 5.2 (br s, 1H, H-1); 4.3, 9 (dd, 1H, H-3); 3.8 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.2-3.1 (ddd, 1H, H-4); 3 (m, 1H, H-4); 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.7 (br s, 1H, NH)、および中間体34、白色固体物としてトランス異性体mp175℃を得た。

中間体35および36

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリブトファンメチルエステルおよび4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体35、淡黄色結晶としてシス異性体mp190℃、および中間体36、淡黄色結晶としてトランス異性体

mp203℃を得た。

中間体37および38

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-シアノフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸エチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリブトファンエチルエステルおよび4-シアノベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体37、白色結晶としてシス異性体mp

200℃、および中間体38、白色結晶としてトランス異性体mp156℃を得た。

#### 中間体39

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体

ラセミトリプトファンエチルエステルおよび4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、淡黄色結晶として標題化合物<sup>1</sup>H-NMR(DMSO)δ(ppm):10.3(s, 1H, NHインドール);9.4(s, 1H, OH);7.8-7.5(m, 8H, H芳香族);5.1(brs, 1H, H-1);3.9(m, 1H, H-3);3.75(s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);3.1(m, 1H, H-4);2.8(m, 1H, H-4)を得た。

#### 中間体40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、黄色固体物として標題化合物mp140-148℃を得た。

#### 中間体41

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、クリーム色固体物として

標題化合物mp195℃を得た。

#### 中間体42

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-エチルフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリブトファンメチルエステルおよび4-エチルベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、標題化合物のシスおよびトランス異性体を得た。

シス異性体：白色固体物<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.65-7.1 (m, 9H, H芳香族) ; 5.25 (brs, 1H, H-1) ; 4 (dd, 1H, H-3) ; 3.9 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3.4 (dddd, 1H, H-4) ; 3.1 (m, 1H, H-4) ; 2.7 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1.4 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

トランス異性体：白色固体物mp 187℃

#### 中間体43および44

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-イソプロピルフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリブトファンエチルエステルおよび4-イソプロピルベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体43、白色固体物としてシス異性体<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ (ppm) : 10.15 (s, 1H, NHインドール) ; 7.3-6.7 (m, 8H, H芳香族) ; 5 (brs, 1H, H-1) ; 3.6 (m, 1H, H-3) ; 3.5 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2.95

- 2.5 (m, 3H, H-4 + CH<sub>2</sub>(Me)<sub>2</sub>) ; 2.4 (brs, 1H, NH) ; 1 (d, 6H, 2×CH<sub>3</sub>)、および中間体44、白色固体物としてトランス異性体mp 189℃を得た。

#### 中間体45および46

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-ニトロフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸エチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリブトファンエチルエステルおよび4-ニトロベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体45、黄色結晶としてシス異性体mp 168℃、および中間体46、黄色結晶としてトランス異性体mp 195℃を得た。

中間体47

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸エチル、シスおよびトランス異性体の混合物

ラセミトリプトファンエチルエステルおよび4-ジメチルアミノベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、白色結晶として標題化合物mp 170℃を得た。

中間体48および49

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-ビリジル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸エチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンエチルエステルおよび3-ビリジンカルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体48、淡黄色結晶としてシス異性体mp 230-232℃、および中間体49、白色結晶としてトランス異性体mp 210-214℃を得た。

中間体50および51

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-フルオロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミ5-フルオロトリプトファンメチルエステルおよびビペロナルから出発すること以外は同様の方法で、中間体50、クリーム色固体物としてシス異性体mp 60℃、および中間体51、クリーム色固体物としてトランス異性体mp 213℃を得た。

中間体52および53

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-フルオロ-1-(4-メトキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

ラセミ5-フルオロトリプトファンメチルエステルおよび4-メトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体52、固体物としてシ



ス異性体<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.4-6.8 (m, 8H, H芳香族); 5.15 (br s, 1H, H-1); 3.9 (dd, 1H, H-3); 3.8 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.2-2.9 (m, 2H, H-4)、および中間体53、固体物としてトランス異性体mp 197℃を得た。

中間体54および55

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキ  
シフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル  
、シス異性体、および

(1S, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキ  
シフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル  
、トランス異性体

0℃に冷却された無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) 中D-トリプトファンメチ

ルエステル (11 g) およびピペロナル (7.9 g) の攪拌溶液にトリフルオ  
ロ酢酸 (7.7 ml) を滴下し、溶液を環境温度で反応させた。4日後に黄色溶  
液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液、その後水  
(3×200 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。有機層を減圧下で蒸発  
させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン／酢酸エチル  
(97/3) で溶出させて精製し、第一中間体54、シス異性体 (6.5 g) mp 154℃、その後中間体55、トランス異性体 (8.4 g) mp 188℃を得  
た。

下記化合物も同様の方法で得た：

中間体56

(1S, 3S) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキ  
シフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル  
、シス異性体、および

(1R, 3S) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキ  
シフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル  
、トランス異性体

L-トリプトファンメチルエステルおよびビペロナルから出発すること以外は同様の方法で、標題化合物のシスおよびトランス異性体を得た。

シス異性体：白色結晶 m.p. 154℃

トランス異性体：白色結晶 m.p. 187-189℃

中間体57および58

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体、および

(1S, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-

9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、トランス異性体

D-トリプトファンメチルエステルおよび4-メトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体57、白色結晶としてシス異性体 m.p. 124-125℃、および中間体58、白色結晶としてトランス異性体 m.p. 219-222℃を得た。

中間体59および60

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体、および

(1S, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、トランス異性体

D-トリプトファンメチルエステルおよび3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体59、白色結晶の塩酸塩として単離されたシス異性体 m.p. 200℃、および中間体60、白色結晶としてトランス異性体 m.p. 164℃を得た。

中間体61および62

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2, 3-ジヒドロベンゾ

〔b〕フラン-5-イル)-9H-ビリド〔3,4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体、および

〔1S,3R〕1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ〔b〕フラン)-9H-ビリド〔3,4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、トランス異性体

D-トリプトファンメチルエステルおよび2,3-ジヒドロベンゾ〔b〕フラ

ン-5-カルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体61、白色結晶としてシス異性体mp282℃、および中間体62、白色結晶としてトランス異性体mp204℃を得た。

中間体63および64

〔1R,3R〕1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(5-インダニル)-9H-ビリド〔3,4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体、および

〔1S,3R〕1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(5-インダニル)-9H-ビリド〔3,4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、トランス異性体

D-トリプトファンメチルエステルおよびインダン-5-カルボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、中間体63、白色結晶としてシス異性体mp130-131℃、および中間体64、白色結晶としてトランス異性体mp196℃を得た。

中間体65

1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-9H-ビリド〔3,4-b〕インドール-3-カルボン酸エチル、シスおよびトランス異性体

ラセミトリプトファンエチルエステルおよび4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、標題化合物のシスおよびトランス異性体を得た。

シス異性体：白色結晶mp88℃

トランス異性体：白色結晶mp152℃

中間体 6.6

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(5-メチル-2-チエニル)-9H-ピ  
リド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異

性体

ラセミトリプトファンメチルエステルおよび5-メチル-2-チオフェンカル  
ボキサルデヒドから出発すること以外は同様の方法で、標題化合物のシスおよび  
トランス異性体を得た。

シス異性体：油状化合物<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.4 (br  
s, 1H, NHインドール) ; 7.7-6.6 (m, 6H, H芳香族) ; 5.5  
(br s, 1H, H-1) ; 3.9 (dd, 1H, H-3) ; 3.85 (s, 3  
H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3.3-2.9 (m, 2H, H-4) ; 2.5 (s, 3H,  
CH<sub>3</sub>)

トランス異性体：白色結晶 mp 194℃

中間体 6.7および6.8

(1S, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキ  
シフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル  
、および

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキ  
シフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル

0℃に冷却された無水ジクロロメタン(700ml)中D-トリプトファンメ  
チルエステル(水中の対応塩酸塩を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で処理し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
で抽出することにより得た)(25.7g)およびビベロナール(19.4g  
)の攪拌溶液にトリフルオロ酢酸(18.1ml)を滴下し、溶液を4℃で反応  
させた。5日後に黄色溶液をジクロロメタン(500ml)で希釈した。有機層  
をpHが中性になるまでNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液、その後水(3×500ml  
)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。有機層を約500mlの容量まで減圧下  
で蒸発させた。結晶化したトランス異性体を口通し、口液を200mlまで減少  
させた。トランス異性体の別な画分が結晶化した。トランス異性体の各画分

を合わせて、白色結晶として中間体67の(1S, 3R)異性体(11, 4g)を得た。

m p 188℃

$[\alpha]_D^{20} = +32.4^\circ$  (c = 1.03, CHCl<sub>3</sub>)

主にシス異性体を含有した口液を100mlまで減少させ、イソプロピルエーテル(200ml)を加えた。冷却すると、中間体68の(1R, 3R)異性体が白色固体物として結晶化した(17, 4g)。

m p 154 - 155℃

$[\alpha]_D^{20} = +24.4^\circ$  (c = 1.03, CHCl<sub>3</sub>)

#### 中間体69

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド[3, 4-b]インドール-3-カルボン酸メチル

#### 方法A

中間体67(5, 0g)をメタノール(150ml)に溶解した。塩化水素を0℃で数分間におたり溶液中に吹込み、得られた黄色溶液を24時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール(99/1)で溶出させて精製し、中間体68の真正サンプルに相当する標題化合物(2, 3g)を得た。

#### 方法B

中間体67(25g)を60℃で36時間におたり1N塩酸(78, 5ml)および水(400ml)中で加熱した。初めの淡黄色溶液から、白色固体物が沈殿した。次いで混合液を0℃に冷却し、固体物を口過した。次いで固体物をジイソプロピルエーテル(3×200ml)で洗浄し、乾燥させて、白色固体物として標題化合物の塩酸塩(20g)を得た。

m p (分解) 209 - 212℃

#### 方法C

中間体54および55のシスおよびトランス異性体の1:1混合物(2g)を

50℃で72時間にわたり1N塩酸(6.8ml)および水(15ml)中で加熱した。方法Bで記載されたのと同様の後処理で、白色固体物として標題化合物の塩酸塩(1.7g)を得た。

#### 中間体70

#### (R)-N<sup>α</sup>-(3,4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)トリプトファンメチルエステル

0℃に冷却された無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150ml)中D-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(10.2g)の懸濁液にトリエチルアミン(12.3ml)を滴下した。得られた溶液に固体ピペロニルオキシクロリド(8.16g)を同温度で滴下し、混合液を室温で2時間攪拌した。混合液を水、0.5N塩酸、水、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液、および再び水で連続的に洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥および減圧下で溶媒の蒸発後に、加熱シクロヘキサンから摩砕して得られた油状物から白色固体物として標題化合物(14.7g)を得た。

mp 123-124℃

$[\alpha]_D^{20} = -84.4^\circ$  (c=1.04, CHCl<sub>3</sub>)

#### 中間体71

#### (R)-N<sup>α</sup>-(3,4-メチレンジオキシフェニルチオカルボニル)トリプトファンメチルエステル

ジメトキシエタン(280ml)中中間体70(14g)およびLawesson's試薬(9.28g)の混合液を攪拌しながらN<sub>2</sub>下60℃で16時間加熱した。反応混合液を蒸発乾固させ、得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、その後NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液および水で連続的に洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。減

圧下で蒸発後に得られた油状残渣によりシクロヘキサンから摩砕して黄色粉末を得、これを口過し、冷却メタノールで洗浄して、標題化合物(9.74g)を得た。

mp 129-130℃

$[\alpha]_D^{20} = -186.8^\circ$  (C=1.14, CHCl<sub>3</sub>)

#### 中間体72

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル

無水ジクロロメタン(200 ml) 中中間体71(9 g) およびヨウ化メチル(10 ml) の溶液を光から保護しながらアルゴン雰囲気下で加熱還流した。24時間後に溶媒を減圧下で除去して橙色油状物を得、ヘキサンから摩擦して固体物を得、エーテルで洗浄し、次の工程で更に精製せずに用いた。この化合物(13.11 g) をメタノール(250 ml) に溶解し、溶液を-78℃に冷却した。次いで $\text{NaBH}_4$  (0.99 g) を少しずつ加え、混合液を同温度で1時間攪拌した。反応をアセトン(10 ml) の添加で停止させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、水その後塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒の蒸発後、橙色油状物によりジエチルエーテル/シクロヘキサンの加熱混合液から摩擦して橙色粉末を得、ジエチルエーテル/ペンタンから再結晶化して、中間体68の真正サンプルに相当する淡黄色固体物として標題化合物(5.15 g) を得た。

#### 中間体73

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-クロロアセチル-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチル

#### 方法A

無水 $\text{CHCl}_3$  (200 ml) 中中間体72(9.7 g) および $\text{NaHCO}_3$  (2.79 g) の攪拌溶液に $\text{N}_2$ 下0℃でクロロアセチルクロリド(5.3 ml) を滴下した。得られた混合液を同温度で1時間攪拌し、 $\text{CHCl}_3$  (100 ml) で希釈した。次いで水(100 ml) 、その後 $\text{NaHCO}_3$  の飽和水溶液を攪拌しながら混合液に滴下した。有機層を中性になるまで水洗し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。減圧下で溶媒の蒸発後に、得られた油状化合物をエーテルから結晶化して、淡黄色固体物として標題化合物(9.95 g) を得た。

mp 233℃

$[\alpha]_D^{20} = -125.4^\circ$  ( $c = 1.17$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

方法B

クロロアセチルクロリド(4 ml)を $N_2$ 下0℃で無水 $CH_2Cl_2$ (200 ml)中中間体72(16.1 g)およびトリエチルアミン(7 ml)の溶液に滴下した。溶液を0℃で30分間攪拌し、その後 $CH_2Cl_2$ (300 ml)で希釈した。溶液を水(200 ml)、 $NaHCO_3$ の飽和水溶液(300 ml)および塩水(400 ml)で洗浄した。 $Na_2SO_4$ で乾燥および減圧下で蒸発後に、得られた固体物をエーテル(300 ml)で洗浄して、淡黄色固体物として標題化合物(18.3 g)を得た。

中間体74

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、シスおよびトランス異性体

標題化合物のシスおよびトランス異性体は、中間体1で記載された方法を用いて、但しラセミ5-メチル-トリプトファンメチルエステルおよびピペロナルから出発して製造した。

シス異性体：黄色固体物 mp 85℃

トランス異性体：黄色固体物 mp 185℃

中間体75および76

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(7-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル))-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、シス異性体、および  
(1S, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(7-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル))-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、トランス異性体

中間体54および55について記載されたのと同様の方法により、但しD-トリプトファンメチルエステルおよび4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボキサルデヒドから出発して、中間体75、油状化合物としてシス異性体<sup>1</sup>H NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.6-



7. 1 (m, 5H); 6. 9 - 6. 6 (m, 3H); 5. 15 (brs, 1H)  
; 4. 3 (t, 2H); 4 (dd, 1H); 3. 8 (s, 3H); 3. 3 (t,  
2H); 3. 3 - 2. 95 (m, 2H); 2. 9 (s, 3H); 1. 6 (brs  
)、および中間体76、白色結晶としてトランス異性体mp 119 - 121℃を  
得た。

#### 中間体77

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(5-(N-ベンジルインドリニル))-  
9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、(1R, 3R  
)および(1S, 3R)異性体の混合物

中間体54および55について記載されたのと同様の方法により、但しD-トリプトファンメチルエステルおよびN-ベンジルインドリン-5-カルボキシアルデヒドから出発して、油状化合物として中間体77を得た。

#### 中間体78および79

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-カルボメトキシフェ  
ニル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、シス  
異性体、および(1S, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-カル  
ボメトキシフェニル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン  
酸メチル、トランス異性体

中間体54および55について記載されたのと同様の方法により、但しD-トリプトファンメチルエステルおよび4-ホルミル安息香酸メチルから出発して、中間体78、白色結晶としてシス異性体mp 157 - 160℃、および中間体79、淡黄色結晶としてトランス異性体mp 124 - 126℃を得た。

#### 中間体80

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(2-(ベンジロキシカル  
ルボニル)-R-アプロリン)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9  
H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル

無水ジクロロメタン(10ml)中N-(ベンジロキシカルボニル)-D-アプロリン酸クロリド(0.64g、2.4mmol)の溶液を-10℃でジクロロメ

タン(15 ml) 中中間体54 (0.7 g、2 mmol) およびトリエチルアミン(0.33 ml、2.4 mmol) の攪拌溶液に滴下した。混合液を-10℃で2時間攪拌してから、それをジクロロメタン(50 ml) で希釈し、塩酸(1 N)、水、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発とメタノールから粗製生成物の再結晶化により、淡黄色結晶として標題化合物(0.75 g) mp 268-270℃を得た。

#### 中間体81

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(2-(ベンジルオキシカルボニル)-S-プロリル)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9

#### H-ピリド(3, 4-b) インドール-3-カルボン酸メチル

無水ジクロロメタン(10 ml) 中N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-プロリン酸クロリド(0.86 g、3.2 mmol) の溶液を-10℃でジクロロメタン(20 ml) 中中間体54 (0.91 g、2.6 mmol) およびトリエチルアミン(0.44 ml、3.2 mmol) の攪拌溶液に滴下した。混合液を-10℃で2時間攪拌してから、それをジクロロメタン(60 ml) で希釈し、塩酸(1 N)、水、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発とメタノール/水から粗製生成物の再結晶化により、淡黄色結晶として標題化合物(0.8 g) mp 115-120℃を得た。

#### 中間体82

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(2-クロロプロピオニル)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9 H-ピリド(3, 4-b) インドール-3-カルボン酸メチル

無水ジクロロメタン(15 ml) 中(S)-(-)-2-クロロプロピオン酸(87 μl、1 mmol) の溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド(0.23 g、1.1 mmol) を加えた。次いで中間体54 (0.35 g、1 mmol) を加え、混合液を室温で20時間攪拌した。形成されたジシクロヘキシル尿素の沈殿物をろ去し、口液を真空下で蒸発させ、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによりトルエン/酢酸エチル95/5で溶出させて精製した。次いで得られた油状化

化合物をエーテル／ヘキサンから結晶化し、淡黄色結晶として標題化合物（0.31 g）mp 125 - 127℃を得た。

#### 中間体 83

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(2-クロロプロピオニル)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル

無水ジクロロメタン（30 ml）中（S）-（+）-2-クロロプロピオン酸（191  $\mu$ l, 2.2 mmol）の溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド（0.45 g, 2.2 mmol）を加えた。次いで中間体54（0.7 g, 2 mmol）を加え、混合液を室温で20時間撹拌した。形成されたジシクロヘキシル尿素の沈殿物をろ去し、ロ液を真空下で蒸発させ、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによりトルエン／酢酸エチル95／5で溶出させて精製した。次いで得られた油状化合物をエーテル／ヘキサンから結晶化し、淡黄色結晶として標題化合物（0.74 g）mp 126 - 128℃を得た。

#### 中間体 84 および 85

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-ジベンジルオキシフェニル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル  
、シス異性体、および(1S, 3R) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3, 4-ジベンジルオキシフェニル)-9H-ピリド(3, 4-b)インドール-3-カルボン酸メチル、トランス異性体

中間体54および55について記載されたのと同様の方法により、但しD-トリプトファンメチルエステルおよび3, 4-ジベンジルオキシベンズアルデヒドから出発して、中間体84、油状化合物としてシス異性体<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.5 - 6.95 (m, 15H); 6.85 (s, 1H); 6.75 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 5 (brs, 1H); 4.95 (d, 2H); 3.85 (dd, 1H); 3.7 (s, 3H); 3.2 - 2.8 (m, 2H); 2.3 (brs, 1H)、および中間体85、油状化合物としてトランス異性体<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.6 - 7 (m, 15

H) ; 6.9 - 6.7 (m, 3H) ; 5.2 (brs, 1H) ; 5.1 (s, 2H) ; 5 (s, 2H) ; 3.8 (t, 1H) ; 3.65 (s, 3H) ; 3.3 - 3 (m, 2H) ; 2.25 (brs, 1H) を得た。

#### 中間体 8 6

(6R, 12aR) 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3, 4 - ジベンジルオキシフェニル) - 2 - メチル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド (3, 4 - b) インドール - 1, 4 - ジオン

中間体 8 4 およびメチルアミンから出発すること以外は同様の 2 工程操作で、ジクロロメタン/エーテルから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 158 - 160℃、 $[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ$  (c = 1.23, CHCl<sub>3</sub>) を得た。

#### 中間体 8 7

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - (5 - (2 - メチルイソインドリル)) - 9H - ピリド (3, 4 - b) インドール - 3 - カルボン酸メチル、(1R, 3R) および (1S, 3R) 異性体の混合物

中間体 5 4 および 5 5 について記載されたのと同様の方法により、但し D - トリプトファンメチルエステルおよび N - メチルイソインドリン - 5 - カルボキサリデヒドから出発して、油状化合物として中間体 8 7 を得た。

#### 例 1

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド (3, 4 - b) インドール - 1, 4 - ジオン

a) 無水 CHCl<sub>3</sub> (40 ml) 中中間体 1 (2 g) および NaHCO<sub>3</sub> (0.6 g) の攪拌溶液に 0℃ でクロロアセチルクロリド (1.1 ml) を滴下した。得られた混合液を同温度で 1 時間攪拌し、CHCl<sub>3</sub> で希釈した。次いで水 (20 ml)、その後 NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液を攪拌しながら混合液に滴下した。有機層を中性になるまで水洗し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。減圧下で溶媒の蒸発後に、シス - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - クロロアセチル - 1 - (3,

4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピリド〔3,4-b〕インドール-3-カルボン酸メチルを油状物として得、エーテルから結晶化して(2g, mp 215-218℃)、次の工程で更に精製せずに用いた。

b) MeOH(20ml)中クロロアセチル中間体(0.34g)の搅拌懸濁液に環境温度でメチルアミンの溶液(EtOH中33%)(0.37ml)を加え、得られた混合液をN<sub>2</sub>下50℃で14時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)に溶解した。水(3×30ml)洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥および蒸発乾燥後に、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによりCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(99/1)で溶出させて精製し、MeOHから再結晶化させて、白色結晶として標題化合物(0.19g)mp 253-255℃を得た。  
C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>に関する分析:

計算値: C 67.86; H 4.92; N 10.79

実測値: C 67.53; H 4.99; N 10.62%

下記化合物も同様の方法で得た:

### 例 2

シス-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-10-フルオロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピラジノ〔2',1':6,1〕ピリド〔3,4-b〕インドール-1,4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体52から出発すること以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 182℃を得た。  
C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(0.1H<sub>2</sub>O)に関する分析:

計算値: C 68.67; H 6.04; N 9.61

実測値: C 68.38; H 6.11; N 9.53%

### 例 3

トランス-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2',1':6,1〕ピリド〔3,4-b〕インドール-1,4-ジオン

メチルアミンおよび中間体2から出発すること以外は同様の2工程操作で、ト

ルエンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m.p. 301-303℃を得た。

$C_{22}H_{18}N_8O_4$  に関する分析：

計算値：C 67.86；H 4.92；N 10.79

実測値：C 67.98；H 4.98；N 10.73%

#### 例 4

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

アモニアおよび中間体 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m.p. 283-285℃を得た。

$C_{21}H_{17}N_8O_4$  に関する分析：

計算値：C 67.19；H 4.56；N 11.19

実測値：C 67.04；H 4.49；N 11.10%

#### 例 5

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-10-フルオロ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(2, 2-トリフルオロエチル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンおよび中間体 5 2 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、エタノール／ジイソプロピルエーテルから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m.p. 190℃を得た。

$C_{23}H_{18}F_6N_8O_3$  に関する分析：

計算値：C 59.87；H 4.15；N 9.11

実測値：C 59.81；H 4.18；N 9.21%

#### 例 6

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-10-フルオロ-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6

1) ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体50から出発すること以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 292℃を得た。

$C_{22}H_{19}FN_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 64.86；H 4.45；N 10.31

実測値：C 64.66；H 4.60；N 10.21%

例 7

〔6R, 12aS〕-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1)ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体56のトランス異性体から出発すること以外は同様の2工程操作で、トルエンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 287-289℃を得た。

$C_{22}H_{19}N_3O_4$  (0.25トルエン)に関する分析：

計算値：C 69.16；H 5.13；N 10.19

実測値：C 69.09；H 5.14；N 10.19%

$[\alpha]_D^{20} = -293.4^\circ$  (c = 1.28,  $CHCl_3$ )

例 8

〔6S, 12aR〕-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1)ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体55から出発すること以外は同様の2工程操作で、トルエンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 287℃を得た。

$C_{22}H_{19}N_3O_4$  (0.3トルエン)に関する分析：

計算値：C 69.41；H 5.17；N 10.08

実測値：C 69.56；H 5.24；N 10.08%

$[\alpha]_D^{20} = +297.9^\circ$  (c = 1.21,  $CHCl_3$ )

例 9

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-(2-ビリジ  
ル)エチル)-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ(2',  
1':6, 1)ピリド(3, 4-b)インドール-1, 4-ジオン

2-(2-ビリジル)エチルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、2-プロパノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 218-222℃を得た。

$C_{28}H_{24}N_4O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.99；H 5.03；N 11.66

実測値：C 69.92；H 5.16；N 11.48%

#### 例 10

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-(2-ビリジルメチ  
ル)-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ(2', 1':6,  
1)ピリド(3, 4-b)インドール-1, 4-ジオン

2-ビリジルメチルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、DMF/水から再結晶化後に、クリーム色結晶として標題化合物mp 285-286℃を得た。

$C_{27}H_{22}N_4O_4$  (0.4 H<sub>2</sub>O)に関する分析：

計算値：C 68.46；H 4.85；N 11.83

実測値：C 68.58；H 4.88；N 11.90%

#### 例 11

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-(3-ビリジルメチ  
ル)-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ(2', 1':6,  
1)ピリド(3, 4-b)インドール-1, 4-ジオン

3-ビリジルメチルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOHから再結晶化後に、クリーム色結晶として標題化合物mp 292-293℃を得た。

$C_{27}H_{22}N_4O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.52；H 4.75；N 12.01



実測値：C 69.27；H 4.74；N 11.37%

#### 例 1 2

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-(4-ビリジルメチル)-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

4-ビリジルメチルアミンおよび中間体 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、MeOH から再結晶化後に、淡黄色結晶として標題化合物 mp 273-274℃を得た。

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (1.8 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 65.00；H 5.17；N 11.23

実測値：C 65.11；H 4.85；N 11.07%

#### 例 1 3

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-エチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

エチルアミンおよび中間体 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 272-274℃を得た。

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> に関する分析：

計算値：C 68.47；H 5.25；N 10.42

実測値：C 68.52；H 5.35；N 10.53%

#### 例 1 4

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンおよび中間体 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、EtOH から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 303℃を得た。

$C_{23}H_{18}F_3N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 60.40；H 3.97；N 9.19

実測値：C 60.43；H 4.15；N 9.16%

#### 例 15

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロピル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

プロピルアミンおよび中間体 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 270-271℃を得た。

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.05；H 5.55；N 10.07

実測値：C 69.22；H 5.50；N 9.80%

#### 例 16

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-イソプロピル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

イソプロピルアミンおよび中間体 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 248-250℃を得た。

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.05；H 5.55；N 10.07

実測値：C 68.86；H 5.66；N 10.21%

#### 例 17

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロプロピル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロプロピルアミンおよび中間体 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操

作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 290-292℃を得た。

$C_{24}H_{21}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.39；H 5.10；N 10.11

実測値：C 69.11；H 5.20；N 9.94%

例 18

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 241-243℃を得た。

$C_{25}H_{25}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.59；H 5.84；N 9.74

実測値：C 69.77；H 5.82；N 9.81%

例 19

トランス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体2から出発すること以外は同様の2工程操作で、トルエンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 243℃を得た。

$C_{25}H_{25}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.59；H 5.84；N 9.74

実測値：C 69.80；H 5.78；N 9.52%

例 20

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロアロピルメチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 217-218℃を得た。

$C_{25}H_{23}N_8O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.92；H 5.40；N 9.78

実測値：C 70.02；H 5.47；N 9.84%

#### 例21

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロベンチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロベンチルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、アセトンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 270℃を得た。

$C_{26}H_{25}N_8O_4$ に関する分析：

計算値：C 70.41；H 5.68；N 9.47

実測値：C 70.58；H 5.63；N 9.38%

#### 例22

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロヘキシル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロヘキシルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 268-269℃を得た。

$C_{27}H_{27}N_8O_4$ に関する分析：

計算値：C 70.88；H 5.95；N 9.18

実測値：C 70.82；H 5.89；N 9.21%

#### 例23

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ベンジル-6-(3

、4-メチレンジオキシフェニル)-ビラジノ〔2′, 1′: 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

4-b〕インドール-1, 4-ジオン

ベンジルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、ジクロロメタン／ヘキサンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 285-287℃を得た。

$C_{28}H_{23}N_3O_4$  (1 H<sub>2</sub>O) に関する分析:

計算値: C 69.55; H 5.21; N 8.69

実測値: C 69.30; H 5.06; N 8.48%

#### 例24

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ビラジノ〔2′, 1′: 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

4-フルオロベンジルアミンおよび中間体1から出発すること以外は同様の2工程操作で、アセトンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 281-283℃を得た。

$C_{28}H_{22}FN_3O_4$  に関する分析:

計算値: C 69.56; H 4.59; F 3.93; N 8.69

実測値: C 69.54; H 4.58; F 3.82; N 8.63%

#### 例25

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-ビラジノ〔2′, 1′: 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体3から出発すること以外は同様の2工程操作で、2-プロパノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 257-263℃を得た。

$C_{22}H_{21}N_3O_3$  に関する分析:

計算値：C 70.38；H 5.64；N 11.19

実測値：C 70.11；H 5.55；N 11.15%

#### 例 26

トランス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体4から出発すること以外は同様の2工程操作で、ジイソプロピルエーテルから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 225 - 228℃を得た。

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>に関する分析：

計算値：C 70.38；H 5.64；N 11.19

実測値：C 70.34；H 5.77；N 11.19%

#### 例 27

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - エチル - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

エチルアミンおよび中間体3から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 245 - 255℃を得た。

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>に関する分析：

計算値：C 70.93；H 5.95；N 10.79

実測値：C 70.74；H 6.06；N 10.87%

#### 例 28

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンおよび中間体3から出発すること以外

は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m.p. 232℃を得た。

$C_{23}H_{26}F_8N_9O_9$ に関する分析：

計算値：C 62.30；H 4.55；N 9.48

実測値：C 62.08；H 4.66；N 9.54%

#### 例 29

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(4-メトキシフェニル)-ビラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体3から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m.p. 157℃を得た。

$C_{26}H_{27}N_9O_9 (0.5 H_2O)$ に関する分析：

計算値：C 70.40；H 6.62；N 9.85

実測値：C 70.25；H 6.60；N 9.83%

#### 例 30

トランス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(4-メトキシフェニル)-ビラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体4から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m.p. 212-214℃を得た。

$C_{26}H_{27}N_9O_9$ に関する分析：

計算値：C 71.92；H 6.52；N 10.06

実測値：C 71.81；H 6.55；N 10.03%

#### 例 31

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-ビラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体3から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 180 - 185℃を得た。

$C_{25}H_{25}N_3O_3$  (0.5 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 70.74；H 6.17；N 9.90

実測値：C 70.91；H 6.16；N 9.80%

### 例 3 2

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - ベンジル - 6 - (4 -  
- メトキシフェニル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕  
インドール - 1, 4 - ジオン

ベンジルアミンおよび中間体3から出発すること以外は同様の2工程操作で、アセトンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 275 - 279℃を得た。

$C_{28}H_{28}N_3O_3$  に関する分析：

計算値：C 74.48；H 5.58；N 9.31

実測値：C 74.53；H 5.60；N 9.20%

### 例 3 3

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3 - メトキシフェ  
ニル) - 2 - メチル - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕イ  
ンドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体5から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 267 - 269℃を得た。

$C_{22}H_{21}N_3O_3$  に関する分析：

計算値：C 70.38；H 5.64；N 11.19

実測値：C 70.32；H 5.59；N 11.25%

### 例 3 4

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (4 - エトキシフェ



ニル) - 2 - メチル - ビラジノ ( 2' , 1' : 6 , 1 ) ビリド ( 3 , 4 - b ) イ  
ンドール - 1 , 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体6から出発すること以外は同様の2工程操作で、メ  
タノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 247 - 248℃を  
得た。

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>に関する分析：

計算値：C 70.93；H 5.95；N 10.79

実測値：C 71.23；H 5.95；N 10.63%

### 例 3 5

シス - 2 , 3 , 6 , 7 , 12 , 12 a - ヘキサヒドロ - 6 - ( 4 - エトキシフェ  
ニル ) - 2 - シクロプロビルメチル - ビラジノ ( 2' , 1' : 6 , 1 ) ビリド ( 3 , 4 - b ) イ  
ンドール - 1 , 4 - ジオン

シクロプロビルメチルアミンおよび中間体6から出発すること以外は同様の2  
工程操作で、2 - プロパノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m  
p 160 - 162℃を得た。

C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>に関する分析：

計算値：C 72.71；H 6.34；N 9.78

実測値：C 72.28；H 6.39；N 9.71%

### 例 3 6

シス - 2 , 3 , 6 , 7 , 12 , 12 a - ヘキサヒドロ - 6 - ( 2 , 3 - ジヒドロ  
ベンゾ ( b ) フラン - 5 - イル ) - 2 - メチル - ビラジノ ( 2' , 1' : 6 , 1  
) ビリド ( 3 , 4 - b ) インドール - 1 , 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体8から出発すること以外は同様の2工程操作で、メ  
タノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 292 - 294℃を  
得た。

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>に関する分析：

計算値：C 71.30；H 5.46；N 10.85

実測値：C 71.15；H 5.56；N 10.84%

例 37

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(2, 3-ジヒドロ  
ベンゾ〔b〕フラン-5-イル)-2-シクロプロピルメチル-ピラジノ〔2',  
1':6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体8から出発すること以外は同様の2  
工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp16  
5-166℃を得た。

$C_{26}H_{25}N_3O_3$ に関する分析：

計算値：C73.05；H5.89；N9.83

実測値：C73.08；H5.97；N9.87%

例 38

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3, 4-エチレン  
ジオキシフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1':6, 1〕ピリド〔3,  
4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体10から出発すること以外は同様の2工程操作で、  
アセトンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp303-305℃を  
得た。

$C_{29}H_{21}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C68.47；H5.25；N10.42

実測値：C68.35；H5.31；N10.27%

例 39

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3, 4-エチレン  
ジオキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-ピラジノ〔2', 1':6,  
1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体10から出発すること以外は同様の  
2工程操作で、ジクロロメタン／エーテルから再結晶化後に、白色結晶として標  
題化合物mp288-290℃を得た。

$C_{26}H_{25}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 70.41；H 5.68；N 9.47

実測値：C 70.15；H 5.62；N 9.30%

#### 例 4 0

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(2-クロロフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕イン  
ドール-1, 4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体 1 2 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 146℃を得た。

$C_{24}H_{24}ClN_3O_2$  (0.75 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 66.20；H 5.90；N 9.65

実測値：C 66.15；H 5.95；N 9.69%

#### 例 4 1

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕イン  
ドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体 1 3 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 274℃を得た。

$C_{21}H_{18}ClN_3O_2$  (0.25 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 65.63；H 4.85；N 10.93

実測値：C 65.39；H 4.84；N 10.85%

#### 例 4 2

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(4-クロロフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕イン  
ドール-1, 4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体 1 3 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、エタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 164-166℃を得た。

$C_{24}H_{24}ClN_3O_2$ に関する分析：

計算値：C 68.32；H 5.73；Cl 18.40；N 9.96

実測値：C 68.48；H 5.64；Cl 18.37；N 9.99%

#### 例 4.3

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体 15 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、

エタノール／DMF から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物  $m.p. > 260^\circ C$  を得た。

$C_{21}H_{17}ClN_3O_2$  (0.5  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 59.39；H 4.29；N 9.93

実測値：C 59.32；H 4.16；N 9.99%

#### 例 4.4

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - ブチル - 6 - フェニル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

ブチルアミンおよびシス - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - フェニル - 9 H - ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 3 - カルボン酸メチル<sup>1</sup>から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物  $m.p. 243 - 245^\circ C$  を得た。

$C_{24}H_{28}N_3O_2$ に関する分析：

計算値：C 74.39；H 6.50；N 10.84

実測値：C 74.54；H 6.51；N 10.86%

1. D. Soerens et al., J. Org. Chem. 44, 535-545 (1979)

#### 例 4.5

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - ベンジル - 6 - フェニル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1,

4-ジオン

ベンジルアミンおよびシス-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-フェニル-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチルから出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 193-195℃を得た。

$C_{27}H_{23}N_3O_2$ に関する分析：

計算値：C 76.94；H 5.50；N 9.97

実測値：C 77.23；H 5.54；N 9.97%

例46

トランス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ベンジル-6-フェニル-ピラジノ〔2', 1'；6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

ベンジルアミンおよびシス-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-フェニル-9H-ピリド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチルから出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 284℃を得た。

$C_{27}H_{23}N_3O_2$ に関する分析：

計算値：C 76.94；H 5.50；N 9.97

実測値：C 76.88；H 5.45；N 9.89%

例47

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフチル)-ピラジノ〔2', 1'；6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体17から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp > 260℃を得た。

$C_{26}H_{25}N_3O_2$ に関する分析：

計算値：C 75.16；H 6.31；N 10.52

実測値：C 74.93；H 6.43；N 10.63%

#### 例 48

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-イソプロピル-6-

(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフチル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

イソプロピルアミンおよび中間体 17 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、再結晶化後に、灰白色結晶として標題化合物 m.p. 244-246℃を得た。

$C_{27}H_{29}N_3O_2$  (0.25  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 75.06；H 6.88；N 9.73

実測値：C 75.00；H 6.83；N 9.69%

#### 例 49

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-シクロプロピルメチル-6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフチル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体 17 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、エタノール/ペンタンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m.p. 125℃を得た。

$C_{28}H_{29}N_3O_2$  (0.25  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 75.73；H 6.70；N 9.46

実測値：C 75.45；H 6.86；N 9.14%

#### 例 50

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(2-ナフチル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体 18 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、ジクロロメタン/メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m.p. > 260℃を得た。

$C_{25}H_{21}N_3O_2$  (0.25  $H_2O$ ) に関する分析:

計算値: C 75.08; H 5.42; N 10.51

実測値: C 75.35; H 5.42; N 10.49%

#### 例 5 1

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - ブチル - 6 - (2 -  
チエニル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール  
- 1, 4 - ジオン

ブチルアミンおよび中間体 20 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、  
 エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 226℃を得た。

$C_{22}H_{23}N_3O_2S$  に関する分析:

計算値: C 67.15; H 5.89; N 10.68

実測値: C 67.39; H 5.88; N 10.77%

#### 例 5 2

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 6 - (5 - ブロモ - 2 -  
チエニル) - 2 - メチル - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b  
〕インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体 24 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、  
 エタノールから再結晶化後に、クリーム色粉末として標題化合物 m p 258℃を得た。

$C_{19}H_{15}BrN_3O_2S$  に関する分析:

計算値: C 53.03; H 3.75; N 9.76

実測値: C 53.01; H 3.78; N 9.69%

#### 例 5 3

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 6 - (4 - ブロモ - 2 -  
チエニル) - 2 - メチル - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b  
〕インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体 26 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、

エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 292℃を得た。

$C_{19}H_{15}BrN_3O_2S$  (0.25  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 52.48；H 3.82；N 9.66

実測値：C 52.46；H 3.81；N 9.60%

#### 例 5.4

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-シクロプロピルメチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体 2.4 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 190℃を得た。

$C_{22}H_{16}BrN_3O_2S$  に関する分析：

計算値：C 56.18；H 4.29；N 8.93

実測値：C 55.92；H 4.28；N 8.74%

#### 例 5.5

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-シクロペンチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

シクロペンチルアミンおよび中間体 2.4 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 252℃を得た。

$C_{23}H_{22}BrN_3O_2S$  に関する分析：

計算値：C 57.03；H 4.58；N 8.67

実測値：C 56.87；H 4.66；N 8.68%

#### 例 5.6

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(5-メチル-2-チエニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン



メチルアミンおよび中間体66のシス異性体から出発すること以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp282℃を得た。

$C_{29}H_{19}N_8O_2S$  (0.25H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C64.93；H5.31；N11.36

実測値：C64.84；H5.28；N10.81%

#### 例57

シス-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3-チエニル)-ピラジノ〔2',1':6,1〕ピリド〔3,4-b〕インドール-1,4-ジオン

メチルアミンおよび中間体22から出発すること以外は同様の2工程操作で、アセトンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp290-295℃を得た。

$C_{19}H_{17}N_8O_2S$  に関する分析：

計算値：C64.94；H4.88；N11.96

実測値：C64.81；H4.95；N11.68%

#### 例58

シス-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(3-チエニル)-ピラジノ〔2',1':6,1〕ピリド〔3,4-b〕インドール-1,4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体22から出発すること以外は同様の2工程操作で、

メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp236-239℃を得た。

$C_{22}H_{23}N_8O_2S$  に関する分析：

計算値：C67.15；H5.89；N10.68；S8.15

実測値：C67.42；H5.76；N10.57；S8.01%

#### 例59

シス-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3-

フリル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-  
1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体28のシス異性体から出発すること以外は同様の2工程操作で、エーテルから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 250℃を得た。

$C_{19}H_{17}N_8O_8$  (0.5  $H_2O$ ) に関する分析:

計算値: C 66.27; H 5.27; N 12.20

実測値: C 66.33; H 5.48; N 12.02%

#### 例60

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(5-  
メチル-2-フリル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕  
インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体29から出発すること以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、クリーム色粉末として標題化合物mp 303℃を得た。

$C_{29}H_{19}N_8O_8$  (0.25  $H_2O$ ) に関する分析:

計算値: C 67.88; H 5.55; N 11.87

実測値: C 67.90; H 5.50; N 11.98%

#### 例61

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(4-  
メチルフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕イン  
ドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体31から出発すること以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp > 260℃を得た。

$C_{22}H_{21}N_8O_2$  (0.25  $H_2O$ ) に関する分析:

計算値: C 72.61; H 5.95; N 11.55

実測値: C 72.73; H 5.96; N 11.59%

例 6 2

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - イソプロビル - 6 -  
(4 - メチルフェニル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b  
〕インドール - 1, 4 - ジオン

イソプロビルアミンおよび中間体 3 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 170℃を得た。

$C_{24}H_{28}N_8O_2$  (0.5  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 72.70；H 6.61；N 10.60

実測値：C 73.06；H 6.43；N 9.66%

例 6 3

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - ブチル - 6 - (4 -  
メチルフェニル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕イン  
ドール - 1, 4 - ジオン

ブチルアミンおよび中間体 3 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 194℃を得た。

$C_{25}H_{27}N_8O_2$  (0.5  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 73.15；H 6.87；N 10.24

実測値：C 73.01；H 6.84；N 10.26%

例 6 4

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - シクロプロビルメチ  
ル - 6 - (4 - メチルフェニル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3,  
4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロプロビルメチルアミンおよび中間体 3 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 194℃を得た。

$C_{26}H_{26}N_8O_2$  (1.1  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 71.61；H 6.54；N 10.02

実測値：C 71.42；H 6.07；N 9.95%

例 6 5

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3 -  
メチルフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕イン  
ドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体33から出発すること以外は同様の2工程操作で、  
 エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp>260℃を得た。  
 。

$C_{22}H_{21}N_3O_2$ に関する分析：

計算値：C 73.52；H 5.89；N 11.69

実測値：C 73.60；H 5.97；N 11.66%

例 6 6

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - ブチル - 6 - (4 -  
トリフルオロメチルフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3,  
4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

ブチルアミンおよび中間体35から出発すること以外は同様の2工程操作で、  
 メタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp155℃を得  
 た。

$C_{25}H_{24}F_3N_3O_2$  (0.5  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 64.65；H 5.43；N 9.05

実測値：C 64.78；H 5.40；N 9.01%

例 6 7

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (4 -  
トリフルオロメトキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3,  
4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体65のシス異性体から出発すること以外は同様の2  
 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp17  
 4 - 180℃を得た。

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$  (0.5  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 60.27；H 4.37；N 9.58

実測値：C 60.24；H 4.28；N 9.50%

#### 例 6 8

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体39から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、黄色結晶として標題化合物mp 179-180℃を得た。

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (1.25 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 65.70；H 5.64；N 10.94

実測値：C 65.46；H 5.45；N 10.92%

#### 例 6 9

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体40から出発すること以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 320℃を得た。

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.25 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 66.74；H 5.47；N 10.61

実測値：C 66.72；H 5.46；N 10.53%

#### 例 7 0

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体41から出発すること以外は同様の2工程操作で、ジクロロメタン／エタノールから再結晶化後に、黄色結晶として標題化合物mp 264-265℃を得た。

$C_{22}H_{21}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 67.51；H 5.41；N 10.74

実測値：C 67.05；H 5.41；N 10.62%

#### 例 7 1

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - ブチル - 6 - (4 -  
シアノフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕イ  
ンドール - 1, 4 - ジオン

ブチルアミンおよび中間体 37 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、

メタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 246℃を得た。

$C_{26}H_{24}N_4O_2$  (1 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 69.75；H 6.09；N 13.01

実測値：C 69.50；H 5.96；N 12.86%

#### 例 7 2

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (4 - エチルフェニ  
ル) - 2 - イソプロピル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b  
〕インドール - 1, 4 - ジオン

イソプロピルアミンおよび中間体 42 のシス異性体から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、n - ペンタンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 130℃を得た。

$C_{26}H_{27}N_3O_2$  (0.5 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 73.15；H 6.87；N 10.24

実測値：C 73.39；H 7.08；N 9.81%

#### 例 7 3

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (4 - エチルフェニ  
ル) - 2 - シクロプロピルメチル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3  
, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体 42 のシス異性体から出発すること

以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 160℃を得た。

$C_{26}H_{27}N_3O_2$ に関する分析：

計算値：C 75.52；H 6.58；N 10.16

実測値：C 75.54；H 6.62；N 10.08%

#### 例74

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体43から出発すること以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 244℃を得た。

$C_{24}H_{25}N_3O_2$ に関する分析：

計算値：C 74.39；H 6.50；N 10.84

実測値：C 74.27；H 6.53；N 11.05%

#### 例75

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(4-ニトロフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

ブチルアミンおよび中間体45から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 182℃を得た。

$C_{24}H_{24}N_4O_4$  (0.25  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 65.97；H 5.65；N 12.82

実測値：C 65.92；H 5.62；N 12.96%

#### 例76

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体47のシス異性体から出発すること以外は同様の2

工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 26  
6℃を得た。

$C_{28}H_{24}N_4O_2$ に関する分析：

計算値：C 71.11；H 6.23；N 14.42

実測値：C 71.19；H 6.24；N 14.34%

#### 例 7 7

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3-  
ピリジル)-ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール  
-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体 48 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、  
クロロホルムから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 m p 312℃を得た。  
。

$C_{29}H_{18}N_4O_2$ に関する分析：

計算値：C 69.35；H 5.24；N 16.17

実測値：C 69.08；H 5.20；N 16.19%

#### 例 7 8

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチ  
ル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1' : 6,  
1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

a) 無水  $CHCl_3$  (20 ml) 中中間体 54 (0.5 g) および  $NaHCO_3$   
(0.14 g) の攪拌溶液に 0℃でクロロアセチルクロリド (0.27 ml) を  
滴下した。得られた混合液を同温度で 1 時間攪拌し、 $CHCl_3$  (20 ml) で  
希釈した。次いで水 (10 ml)、その後  $NaHCO_3$  の飽和溶液を攪拌しながら  
混合液に滴下した。有機層を中性になるまで水洗し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。  
減圧下で溶媒の蒸発後に (6R, 12aR)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
-2-クロロアセチル-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-9H-ピ  
リド〔3, 4-b〕インドール-3-カルボン酸メチルを油状物として得、エー  
テルから結晶化させて固体物 (0.38 g、m p 233℃) を得、更に精製



せずに次の工程で用いた。

b) MeOH (20 ml) 中クロロアセチル中間体 (0.37 g) の攪拌懸濁液に室温でメチルアミンの溶液 (EtOH 中 33%) (0.4 ml) を加え、得られた混合液を  $N_2$  下 50℃ で 16 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を  $CH_2Cl_2$  (50 ml) に溶解した。水洗 (3×20 ml)、 $Na_2SO_4$  乾燥および蒸発乾固後に、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより  $CH_2Cl_2$  / MeOH (99/1) で溶出させて精製し、2-プロパノールから再結晶化させて、白色結晶として標題化合物 (0.22 g) mp 302-303℃ を得た。

$C_{22}H_{19}N_3O_4$  に関する分析：

計算値：C 67.86；H 4.92；N 10.79

実測値：C 67.77；H 4.92；N 10.74%

$[\alpha]_D^{20} = +71.0^\circ$  (C = 1.00,  $CHCl_3$ )

下記化合物を同様の方法で得た：

#### 例 79

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - イソ  
イプロビル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2', 1'  
': 6, 1] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

イソプロピルアミンおよび中間体 54 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 290-293℃ を得た。

$C_{24}H_{23}N_3O_4$  に関する分析：

計算値：C 69.05；H 5.55；N 10.07

実測値：C 69.06；H 5.49；N 10.12%

$[\alpha]_D^{20} = +52.6^\circ$  (C = 1.14,  $CHCl_3$ )

#### 例 80

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - ブチ  
ル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2', 1'  
': 6, 1] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

ブチルアミンおよび中間体54から出発すること以外は同様の2工程操作で、トルエン／ヘキサンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 209 - 210℃を得た。

$C_{25}H_{25}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.59；H 5.84；N 9.74

実測値：C 69.70；H 5.93；N 9.74%

$[\alpha]_D^{20} = +50.2^\circ$  (C = 0.53、CHCl<sub>3</sub>)

#### 例81

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - イソ  
ブチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' :  
6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

イソブチルアミンおよび中間体54から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 227 - 228℃を得た。

$C_{25}H_{25}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.59；H 5.84；N 9.74

実測値：C 69.52；H 5.87；N 9.74%

$[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$  (C = 1.04、CHCl<sub>3</sub>)

#### 例82

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - シク  
ロベンチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1'  
' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロベンチルアミンおよび中間体54から出発すること以外は同様の2工程操作で、エーテルから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 237 - 239℃を得た。

$C_{26}H_{25}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 70.41；H 5.68；N 9.47

実測値：C 70.13；H 5.67；N 9.42%

$$[\alpha]_D^{20} = +36.6^\circ \quad (C=0.98, \text{CHCl}_3)$$

例 8.3

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロヘキシルメチルアミンおよび中間体56のシス異性体から出発すること以外は同様の2工程操作で、2-プロパノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 209℃を得た。

$C_{28}H_{28}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 71.32；H 6.20；N 8.91

実測値：C 71.30；H 6.29；N 8.74%

$$[\alpha]_D^{20} = +40.0^\circ \quad (C=0.99, \text{CHCl}_3)$$

例 8.4

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - シクロプロピルメチル - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体57から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 2

04 - 205℃を得た。

$C_{25}H_{25}N_3O_3$  (0.5 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 70.74；H 6.17；N 9.90

実測値：C 70.98；H 6.09；N 9.92%

$$[\alpha]_D^{20} = +54.1^\circ \quad (C=1.03, \text{CHCl}_3)$$

例 8.5

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - ブチル - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ビラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

ブチルアミンおよび中間体57から出発すること以外は同様の2工程操作で、

2-プロパノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 183-184℃を得た。

$C_{25}H_{27}N_3O_3$  (0.5  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 70.40；H 6.62；N 9.85

実測値：C 70.55；H 6.64；N 9.92%

$[\alpha]_D^{20} = +45.4^\circ$  (C = 1.04,  $CHCl_3$ )

#### 例86

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - シクロペンチル - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロペンチルアミンおよび中間体57から出発すること以外は同様の2工程操作で、エーテルから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 210-211℃を得た。

$C_{26}H_{27}N_3O_3$  に関する分析：

計算値：C 72.71；H 6.34；N 9.78

実測値：C 72.53；H 6.39；N 9.53%

$[\alpha]_D^{20} = +29.8^\circ$  (C = 1.07,  $CHCl_3$ )

#### 例87

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3 - ククロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロプロピルメチル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体59から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 218-219℃を得た。

$C_{26}H_{24}ClN_3O_3$  (0.25  $H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 66.08；H 5.43；N 9.25；Cl 17.80

実測値：C 66.11；H 5.33；N 9.03；Cl 17.74%

$[\alpha]_D^{20} = +49.4^\circ$  (C = 1.03,  $CHCl_3$ )

例 8.8

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - シクロペンチル - 6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロペンチルアミンおよび中間体 59 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 260 - 262℃を得た。

$C_{28}H_{25}ClN_3O_3$  に関する分析：

計算値：C 67.31；H 5.65；Cl 17.64；N 9.06

実測値：C 66.98；H 5.67；Cl 18.06；N 9.04%

$[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ$  (C = 1.05, CHCl<sub>3</sub>)

例 8.9

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体 59 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 283 - 284℃を得た。

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3$  に関する分析：

計算値：C 64.47；H 4.92；Cl 18.65；N 10.25

実測値：C 64.49；H 4.92；Cl 18.33；N 10.02%

$[\alpha]_D^{20} = +61.3^\circ$  (C = 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

例 9.0

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - イソプロピル - 6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

イソプロピルアミンおよび中間体 59 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 302 - 3

0.4℃を得た。

$C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ に関する分析：

計算値：C 65.83；H 5.52；N 9.60

実測値：C 65.83；H 5.57；N 9.73%

$[\alpha]_D^{20} = +39.8^\circ$  (C = 0.95、CHCl<sub>3</sub>)

#### 例 9 1

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 2 - メチル - ピラジノ [2', 1' : 6, 1] ビリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体 6 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、ジクロロメタン/メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 288 - 291℃を得た。

$C_{28}H_{21}N_3O_3$ に関する分析：

計算値：C 71.30；H 5.46；N 10.85

実測値：C 71.27；H 5.49；N 10.96%

$[\alpha]_D^{20} = +65.6^\circ$  (C = 0.4、CHCl<sub>3</sub>)

#### 例 9 2

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 2 - メチルシクロプロピル - ピラジノ [2', 1' : 6, 1] ビリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

メチルシクロプロピルアミンおよび中間体 6 1 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 242 - 244℃を得た。

$C_{26}H_{28}N_3O_3$ に関する分析：

計算値：C 73.05；H 5.89；N 9.83

実測値：C 72.90；H 5.93；N 9.98%

$$[\alpha]_D^{20} = +55.4^\circ \quad (C=0.99, \text{CHCl}_3)$$

例 9 3

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (5 -  
インダニル) - 2 - メチル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4  
- b〕インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体 6 3 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、

メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 262℃を得た。

$C_{24}H_{23}N_3O_2$  に関する分析：

計算値：C 74.78；H 6.01；N 10.90

実測値：C 74.65；H 5.90；N 10.67%

$$[\alpha]_D^{20} = +68.6^\circ \quad (C=0.98, \text{CHCl}_3)$$

例 9 4

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (5 -  
インダニル) - 2 - シクロプロピルメチル - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕  
ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

シクロプロピルメチルアミンおよび中間体 6 3 から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 176℃を得た。

$C_{27}H_{27}N_3O_2 (0.25 H_2O)$  に関する分析：

計算値：C 75.41；H 6.45；N 9.77

実測値：C 75.25；H 6.51；N 9.75%

$$[\alpha]_D^{20} = +57.9^\circ \quad (C=1.00, \text{CHCl}_3)$$

例 9 5

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチ  
ル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6,  
1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 1, 4 - ジオン

MeOH (400 ml) 中中間体 7 3 (12.5 g) の攪拌懸濁液に室温でメチルアミンの溶液 (EtOH 中 33%) (13.7 ml) を加え、得られた混合

液を $N_2$ 下 $50^\circ C$ で14時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を $CH_2Cl_2$  (11)に溶解した。水洗 ( $3 \times 500\text{ ml}$ )、 $Na_2SO_4$ 乾燥および蒸発乾燥後に、得られた白色固体物を2-プロパノールから再結晶化させて、白色

針状物として標題化合物 (7.5 g) を得た。

mp  $298 - 300^\circ C$

$[\alpha]_D^{20} = +71.3^\circ$  ( $C = 0.55$ ,  $CHCl_3$ )

元素分析 ( $C_{22}H_{19}N_3O_4$ ) 計算値: C 67.86; H 4.92; N 10.79

実測値: C 67.79; H 4.95; N 10.61%

#### 例 9 6

シス - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2, 10 - ジメチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ (2', 1' : 6, 1) ピリド (3, 4 - b) インドール - 1, 4 - ジオン

例 1 を製造するために用いられたのと同様の 2 工程操作で、但しメチルアミンおよび中間体 74 のシス異性体から出発して、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp  $275^\circ C$  を得た。

$C_{28}H_{21}N_3O_4$  ( $0.4 H_2O$ ) に関する分析:

計算値: C 67.27; H 5.35; N 10.23

実測値: C 67.36; H 5.21; N 10.31%

#### 例 9 7

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ (2', 1' : 6, 1) ピリド (3, 4 - b) インドール - 1, 4 - ジオン

例 7 8 を製造するために用いられたのと同様の 2 工程操作で、但しベラトリルアミンおよび中間体 54 から出発して、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp  $224 - 226^\circ C$  を得た。

$C_{39}H_{27}N_3O_6$  に関する分析:

計算値: C 68.56; H 5.18; N 8.00



実測値：C 68.80；H 5.11；N 8.06%

$$[\alpha]_D^{20} = +43.9^\circ \quad (C = 1.02, \text{CHCl}_3)$$

#### 例 98

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-アミノフェニル)-2-ブチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メタノール(100ml)中例75(1.5g)の溶液に $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.06)を加え、得られた混合液を還流下で8時間加熱した。混合液を環境温度に冷却し、水中に注ぎ、1N NaOHでpH5に調整した。メタノールを蒸発させ、残渣を1N NaOHでpH11に塩基性化し、EtOAc(2×150ml)で抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥およびEtOAc蒸発後に、得られた黄色粉末をラジアルクロマトグラフィーにより $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出させて精製し、白色粉末として標題化合物(550mg)mp 192℃を得た。

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (1.3H<sub>2</sub>O)に関する分析：

計算値：C 67.68；H 6.77；N 13.15

実測値：C 67.74；H 6.68；N 13.02%

#### 例 99

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-アセトアミドフェニル)-2-ブチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

THF(15ml)中例98(0.2g)の溶液にトリエチルアミン(76μl)およびアセチルクロリド(39μl)を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。THFの蒸発後、得られた残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100ml)に溶解し、水洗(2×50ml)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 蒸発後、得られた固体物をMeOH/H<sub>2</sub>Oから再結晶化させて、クリーム色粉末として標題化合物(120mg)mp 246℃を得た。

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ に関する分析：

計算値：C 70.25；H 6.35；N 12.60

実測値：C 69.85；H 6.38；N 12.56%

#### 例 100

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-ブチル-6-(4-メチルスルホンアミドフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

THF (5 ml) 中例 98 (0.2 g) の溶液にトリエチルアミン (228  $\mu$ l) およびメタンサルホンクロリド (126  $\mu$ l) を加え、溶液を還流下で6時間加熱した。THFの蒸発後、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、水洗し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 蒸発後、残渣をラジアルクロマトグラフィーにより $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5) で溶出させて精製し、褐色粉末として標題化合物 (30 mg) mp 188℃を得た。

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (0.75  $\text{H}_2\text{O}$ ) に関する分析：

計算値：C 60.77；H 6.02；N 11.34

実測値：C 60.61；H 6.02；N 10.82%

#### 例 101

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

アンモニアおよび中間体 54 から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 285-290℃を得た。

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$  に関する分析：

計算値：C 67.19；H 4.56；N 11.19

実測値：C 67.30；H 4.66；N 11.11%

$[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$  (C = 0.48、ピリジン)

#### 例 102

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(3

、4-メチレンジオキシフェニル)-2-(2-プロピニル)-ピラジノ〔2′  
、1′:6,1〕ピリド〔3,4-b〕インドール-1,4-ジオン

プロパルギルアミンおよび中間体54から出発すること以外は同様の2工程操作で、アセトンから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp271℃を得た。

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>に関する分析:

計算値: C69.72; H4.63; N10.16

実測値: C69.95; H4.66; N10.06%

$[\alpha]_D^{25} = +51.7^\circ$  (C=0.49、CHCl<sub>3</sub>)

#### 例103

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-(3  
,4-メチレンジオキシベンジル)-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル  
)-ピラジノ〔2′,1′:6,1〕ピリド〔3,4-b〕インドール-1,4  
-ジオン

ビベロニルアミンおよび中間体54から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp204-206℃を得た。

C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>に関する分析:

計算値: C68.36; H4.55; N8.25

実測値: C68.25; H4.49; N8.41%

$[\alpha]_D^{25} = +43^\circ$  (C=1.01、CHCl<sub>3</sub>)

#### 例104

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-(3  
,4-ジメトキシフェネチル)-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-  
ピラジノ〔2′,1′:6,1〕ピリド〔3,4-b〕インドール-1,4-ジ  
オン

3,4-ジメトキシフェネチルアミンおよび中間体54から出発すること以外は同様の2工程操作で、ジクロロメタン/エーテルから再結晶化後に、白色結晶

として標題化合物mp 265 - 266℃を得た。

C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>に関する分析：

計算値：C 69.00；H 5.42；N 7.79

実測値：C 68.68；H 5.35；N 7.78%

$[\alpha]_D^{20} = +38.3^\circ$  (C = 1.12, CHCl<sub>3</sub>)

#### 例105

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - フル  
フリル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ビラジノ (2', 1' :  
6, 1) ピリド (3, 4 - b) インドール - 1, 4 - ジオン

フルフリルアミンおよび中間体54から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 219℃を得た。

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>に関する分析：

計算値：C 68.56；H 4.65；N 9.23

実測値：C 68.16；H 4.63；N 9.15%

$[\alpha]_D^{20} = +58.1^\circ$  (C = 1.2, CHCl<sub>3</sub>)

#### 例106

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3  
4 -

4 - メチレンジオキシフェニル) - 2 - (2 - チエニルメチル) - ビラジノ (2  
' , 1' : 6, 1) ピリド (3, 4 - b) インドール - 1, 4 - ジオン

2 - チオフェンメチルアミンおよび中間体54から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノール／水から再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 155 - 157℃を得た。

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sに関する分析：

計算値：C 66.23；H 4.49；N 8.91；S 6.8

実測値：C 66.13；H 4.54；N 8.12；S 6.78%

$[\alpha]_D^{20} = +70.4^\circ$  (C = 1.03, CHCl<sub>3</sub>)

例 107

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (4 -  
メトキシフェニル) - 2 - メチル - ピラジノ [2', 1' : 6, 1] ピリド [  
3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

メチルアミンおよび中間体57から出発すること以外は同様の2工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 285 - 288℃を得た。

$C_{22}H_{21}N_3O_3$ に関する分析：

計算値：C 70.38；H 5.64；N 11.19

実測値：C 70.31；H 5.69；N 11.29%

$[\alpha]_D^{20} = +59^\circ$  (C = 1.19, CHCl<sub>3</sub>)

例 108

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - エチ  
ル - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ピラジノ [2', 1' : 6, 1] ピリド [  
3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

エチルアミンおよび中間体57から出発すること以外は同様の2工程操作で、

メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 277℃を得た。

$C_{23}H_{23}N_3O_3$ に関する分析：

計算値：C 70.93；H 5.95；N 10.79

実測値：C 70.90；H 5.96；N 10.54%

$[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$  (C = 1.28, CHCl<sub>3</sub>)

例 109

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (7  
- (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル) )  
- 2 - メチル - ピラジノ [2', 1' : 6, 1] ピリド [3, 4 - b] インドー  
ル - 1, 4 - ジオン

中間体75およびメチルアミンから出発すること以外は同様の2工程操作で、エタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物mp 285 - 288℃

を得た。

$C_{24}H_{24}N_4O_3$  ( $0.5 H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 67.75；H 5.92；N 13.17

実測値：C 68.02；H 6.00；N 13.18%

$[\alpha]_D^{20} = +71.7^\circ$  (C = 1、ピリジン)

#### 例 110

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (5 - (N - ベンジルインドリニル) - 2 - メチル - ピラジノ [2', 1' : 6, 1]) ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

中間体 77 およびメチルアミンから出発すること以外は同様の 2 工程操作で、ジクロロメタン／メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 223 - 225℃を得た。

$C_{29}H_{28}N_4O_2$  に関する分析：

計算値：C 75.61；H 5.92；N 11.76

実測値：C 75.2；H 5.78；N 11.67%

$[\alpha]_D^{20} = +20.4^\circ$  (C = 0.5、CHCl<sub>3</sub>)

#### 例 111

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (5 - インドリニル) - 2 - メチル - ピラジノ [2', 1' : 6, 1] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

メタノール (100 ml) 中例 110 (1.05 g、2.2 mmol) の溶液に室温で 48 時間あたり 10% Pd - C (100 mg) の存在下で水素付加した。触媒の除去後、溶液を真空下で蒸発させて残渣を得、フラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン／メタノール 96/4 で溶出させて精製した。得られた固体物をジクロロメタン／メタノールから再結晶化して、白色結晶として標題化合物 (300 mg) mp 240℃を得た。

$C_{28}H_{22}N_4O_2$  ( $0.5 H_2O$ ) に関する分析：

計算値：C 69.86；H 5.86；N 14.17

実測値：C 70.13；H 5.77；N 14.06%

$[\alpha]_D^{20} = +55.9^\circ$  (C = 1.18、ピリジン)

#### 例 112

シス-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-エチルフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

メチルアミンおよび中間体 42 のシス異性体から出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 254℃を得た。

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (0.25 H<sub>2</sub>O) に関する分析：

計算値：C 73.09；H 6.27；N 11.12

実測値：C 73.03；H 6.18；N 11.36%

#### 例 113

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-6-(4-カルボメトキシフェニル)-2-メチル-ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-1, 4-ジオン

中間体 78 (シス異性体) およびメチルアミンから出発すること以外は同様の 2 工程操作で、メタノールから再結晶化後に、白色結晶として標題化合物 mp 308-312℃を得た。

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> に関する分析：

計算値：C 68.47；H 5.25；N 10.42

実測値：C 68.76；H 5.18；N 10.35%

$[\alpha]_D^{20} = +97.7^\circ$  (C = 1、ピリジン)

#### 例 114

(5aR, 12R, 14aR)-1, 2, 3, 5a, 6, 11, 12, 14a-オクタヒドロ-12-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピロロ〔1'', 2'' : 4', 5'〕ピラジノ〔2', 1': 6, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール-5-1, 4-ジオン

メタノール／THFの混合液（80／40 ml）中中間体80（0.7 g、1.2 mmol）の溶液に40℃で48時間にわたり10% Pd-C（75 mg）の存在下で水素付加した。触媒の除去後、溶媒を真空下で蒸発させて残渣を得、フラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン／メタノール98／2で溶出させて精製した。得られた白色固体物をメタノールから再結晶化して、白色結晶として標題化合物（180 mg）mp 284-287℃を得た。

$C_{24}H_{21}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.39；H 5.10；N 10.11

実測値：C 69.47；H 5.11；N 9.97%

$[\alpha]_D^{20} = +21.7^\circ$ （C=0.64、CHCl<sub>3</sub>）

#### 例 115

(5aR, 12R, 14aS) - 1, 2, 3, 5, 6, 11, 12, 14a - オクタヒドロ - 12 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ビロロ〔1'', 2'' : 4', 5'〕ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 5 - 1, 4 - ジオン

メタノール（40 ml）中中間体81（0.8 g）1.37 mmolの溶液に45℃で5時間にわたり10% Pd-C（100 mg）の存在下で水素付加した。触媒の除去後、溶媒を真空下で蒸発させて残渣を得、フラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン／メタノール98／2で溶出させて精製した。得られた固体物をメタノールから再結晶化して、白色結晶として標題化合物（300 mg）mp 302-304℃を得た。

$C_{24}H_{21}N_3O_4$ に関する分析：

計算値：C 69.39；H 5.10；N 10.11

実測値：C 69.35；H 5.11；N 10.10%

$[\alpha]_D^{20} = +106.8^\circ$ （C=1.08、CHCl<sub>3</sub>）

#### 例 116

(3R, 6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2, 3 - ジメチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ〔2', 1' : 6, 1〕ピリド〔3, 4 - b〕インドール - 5 - 1, 4 - ジオン



、1' : 6, 1) ピリド (3, 4-b) インドール-1, 4-ジオン

THF (15 ml) 中中間体82 (0.15 g, 0.34 mmol) の攪拌溶液に室温でメチルアミンの溶液 (EtOH 中33%) (0.32 ml) を加え、得られた溶液をN<sub>2</sub>下で24時間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH<sub>2</sub>

Cl<sub>2</sub> (25 ml) に溶解した。水洗 (2×20 ml)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥および蒸発乾固後に、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール99/1で溶出させて精製した。得られた白色固体物をメタノールから再結晶化して、白色結晶として標題化合物 (80 mg) mp 219-220℃を得た。

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>に関する分析:

計算値: C 68.47; H 5.25; N 10.42

実測値: C 68.39; H 5.21; N 10.42%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +89.6° (C=1, CHCl<sub>3</sub>)

#### 例117

(3S, 6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2, 3 - ジメチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2', 1' : 6, 1) ピリド (3, 4-b) インドール-1, 4-ジオン

THF (30 ml) 中中間体83 (0.3 g, 0.68 mmol) の攪拌溶液に室温でメチルアミンの溶液 (EtOH 中33%) (0.68 ml) を加え、得られた溶液をN<sub>2</sub>下で6日間還流下で処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) に溶解した。水洗 (2, 25 ml)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥および蒸発乾固後に、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール99/1で溶出させて精製した。得られた油状残渣をメタノールから結晶化して、白色結晶として標題化合物 (40 mg) mp 307-309℃を得た。

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>に関する分析:

計算値: C 68.47; H 5.25; N 10.42

実測値: C 68.35; H 5.33; N 10.42%

$$[\alpha]_D^{20} = +65.2^\circ \quad (C=1.15, \text{CHCl}_3)$$

例 118

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 6 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - ピラジノ (2', 1' : 6, 1) - ビリド (3, 4 - b) インドール - 1, 4 - ジオン

エタノール／THFの混合液（70／30 ml）中中間体86（0.75 g、1.34 mmol）の溶液に室温で24時間にわたり10% Pd - C（75 mg）の存在下で水素付加した。触媒の除去後、溶媒を真空下で蒸発させて白色固体物を得、メタノールから再結晶化して、白色結晶として標題化合物（0.35 g）m.p. 224 - 226℃を得た。

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に関する分析：

計算値：C 66.83；H 5.07；N 11.13

実測値：C 66.58；H 5.01；N 11.04%

$$[\alpha]_D^{20} = +58.4^\circ \quad (C=1.04, \text{ピリジン})$$

例 119

(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (5 - (2 - メチルイソインドリニル) - ビラジノ (2', 1' : 6, 1) - ビリド (3, 4 - b) インドール - 1, 4 - ジオン

中間体87およびメチルアミンから出発すること以外は同様の2工程操作で粗製油状物を得、フラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン／メタノール／トリエチルアミン92／8／0.1%で溶出させて精製した。得られた固体物をイソプロパノール／プロピルエーテル／水から再結晶化して、灰白色結晶として標題化合物（20 mg）m.p. 236℃を得た。

C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>（2.68 H<sub>2</sub>O）に関する分析：

計算値：C 64.23；H 6.59；N 12.48

実測値：C 64.21；H 6.43；N 12.02%

$$[\alpha]_D^{20} = +61.1^\circ \quad (C=0.5, \text{CH}_3\text{OH})$$

例 120

式(Ⅰ)の化合物は調剤処方物中に含有され、このような処方物の詳細は以下で示されている。

経口投与用錠剤A. 直接圧縮

1.	mg / 錠剤
活性成分	50.0
クロスボビドン U S N F	8.0
ステアリン酸マグネシウム P h E u r	1.0
無水ラクトース	141.0

活性成分を篩にかけ、賦形剤と混合した。得られた混合物を錠剤に圧縮した。

2.	mg / 錠剤
活性成分	50.0
コロイド性二酸化ケイ素	0.5
クロスボビドン	8.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
ステアリン酸マグネシウム P h E u r	1.0
微結晶セルロース U S N F	139.5

活性成分を篩にかけ、賦形剤と混合した。得られた混合物を錠剤に圧縮した。

B. 湿式造粒

1.	mg / 錠剤
活性成分	50.0
ポリビニルピロリドン	150.0
ポリエチレングリコール	50.0
ポリソルベート 80	10.0
ステアリン酸マグネシウム P h E u r	2.5
クロスカルメロースナトリウム	25.0
コロイド性二酸化ケイ素	2.5

## 微結晶セルロースUSNF

210.0

ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリソルベート80を水に溶解した。得られた溶液は活性成分を造粒するために用いた。乾燥後に顆粒を篩にかけ、その後高温および圧力で押し出した。押出物を粉砕および／または篩分けし、その後微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド性二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムと混合した。得られた混合物を錠剤に圧縮した。

	mg / 錠剤
活性成分	50.0
ポリソルベート80	3.0
ラクトースPh Eur	178.0
デンプンBP	45.0
前ゼラチン化メイズデンプンBP	22.5
ステアリン酸マグネシウムPh Eur	1.5

活性成分を篩にかけ、ラクトース、デンプンおよび前ゼラチン化メイズデンプンと混合した。ポリソルベート80を精製水に溶解した。適量のポリソルベート80溶液を加え、粉末を造粒した。乾燥後に顆粒を篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムと混合した。次いで顆粒を錠剤に圧縮した。

他の強度の錠剤も活性成分対他の賦形剤の比率を変えることにより製造してよい。

フィルムコーティング錠剤

前記錠剤処方物をフィルムコートした。

コーティング懸濁液	% w / w
Opadry white*	13.2
精製水Ph Eur	100.0まで*

\*水は最終製品に現れなかった。コーティング時に適用される固体物の最大理論重量は20mg / 錠剤であった。

\*Opadry whiteはColorcon Limited, UK から得られる所有権物質であり、ヒドロ

キシプロビルメチルセルロース、二酸化チタンおよびトリアセチンを含有している。

錠剤は慣用的フィルムコーティング装置でコーティング懸濁液を用いてフィルムコートした。

#### カプセル

1.	m g / カプセル
活性成分	50.0
ラクトース	148.5
ポリビニルピロリドン	100.0
ステアリン酸マグネシウム	1.5

活性成分を篩にかけ、賦形剤と混合した。混合物は適切な装置を用いてサイズ No. 1 硬ゼラチンカプセル中に充填した。

2.	m g / カプセル
活性成分	50.0
微結晶セルロース	233.5
ラウリル硫酸ナトリウム	3.0
クロスボビドン	12.0

ステアリン酸マグネシウム	1.5
--------------	-----

活性成分を篩にかけ、賦形剤と混合した。混合物は適切な装置を用いてサイズ No. 1 硬ゼラチンカプセル中に充填した。

他の用量も、活性成分対賦形剤の比率、充填重量および必要であればカプセルサイズを変えることにより製造してよい。

3.	m g / カプセル
活性成分	50.0
Labrafil M1944CS	1.0 ml まで

活性成分を篩にかけ、Labrafil と混合した。懸濁液は適切な装置を用いて軟ゼラチンカプセル中に充填した。

#### 例 121

### c G M P - P D E に対する阻害効果

本発明による化合物の c G M P - P D E 活性は Wells et al. (Wells, J.N., Baird, C.E., Wu, Y.J. and Hardman, J.G., Biochim. Biophys. Acta, 384, 430 (1975)) から採択された 1 工程アッセイを用いて測定した。反応培地は 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM 酢酸 Mg, 250  $\mu$ l/ml 5'-ヌクレオチダーゼ、1 mM E G T A および 0.15  $\mu$ M 8-[H<sup>3</sup>]-c G M P を含有していた。用いられた酵素はヒト組換え P D E V (I C O S, Seattle USA) であった。

本発明による化合物は D M S O に溶解したが、アッセイで最終的には 2% で存在する。インキュベート時間は 30 分であり、その間の全基質交換率は 30% を超えなかった。

試験化合物に関する I C<sub>50</sub> 値は、典型的には 10 nM ~ 10  $\mu$ M 範囲の濃度を用いて、濃度-応答曲線から決定した。標準方法を用いた他の P D E 酵素に対する試験では、本発明による化合物が c G M P 特異性 P D E 酵素に対して高度に選択的であることも示した。

### - c G M P レベル測定

Chamley et al., Cell Tissue Res., 177, 503-522 (1977) に従い調製されたラット大動脈平滑筋細胞 (R S M C) を 24 ウェル培養皿で密集状態にして第 10 ~ 25 世代に用いた。培地を吸引し、適切な濃度で試験化合物を含有した P B S (0.5 ml) に代えた。37℃ で 30 分間後、粒子グアニル酸シクラーゼを A N F (100 nM) の添加で 10 分間にわたり刺激した。インキュベート後に培地を取り出し、2 回の抽出を 65% エタノール (0.25 ml) の添加により行った。2 回のエタノール抽出液をプールし、Speed-vac システムを用いて乾燥するまで蒸発させた。c G M P はシンチレーション近接イムノアッセイ (AMERSHAM) によりアセチル化後に測定した。

本発明による化合物は、典型的には 500 nM 以下の I C<sub>50</sub> 値および 5 以下の E C<sub>50</sub> 値を示すことがわかった。インビトロにおいて、本発明による代表的化合物に関する試験データは以下の表 1 で示されている：

表 1

例No.	IC <sub>50</sub> nM	EC <sub>50</sub> μM
12	10	0.15
36	<10	0.5
52	20	0.8
63	30	0.35
79	<10	0.15
82	20	0.5
84	10	0.4
89	10	<0.1
95	2	0.2
101	10	0.3
115	<10	0.4

例 122- ラットにおける抗高血圧活性

表2で示された本発明による化合物の血圧降下作用を自然発症高血圧ラット (SHR) で研究した。化合物は5%DMFおよび95%オリーブ油の混合液中5 mg/kg の用量で経口投与した。血圧は頸動脈に挿入されたカテーテルから測定し、投与後5時間にわたり記録した。結果は経時的な血圧降下の曲線下面積 (0～5時間のAUC、mmHg.h) として表示されている。

インビボ結果

例No.	AUC PO (mmHg.h)
36	99
63	95
79	171
82	111
84	77
89	117

9 5

1 3 5

1 0 1

1 3 6



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Indicate the Application No.  
PCT/EP 95/00183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D471/14 A61K31/395 C07D471/04 C07D209/14  
/(C07D471/14, 241:00, 221:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 3 917 599 (SAXENA ET AL.) 4 November 1975 see column 2, line 1-30 - column 9, line 1-40 ---	1
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 5, 1973 pages 560-564, SAXENA ET AL. 'Agents Acting on the Central Nervous System. 15. 2-Substituted 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydropyrazino[2',1': 6,1]pyrido[3,4-b]indoles. A New Class of Central Nervous System Depressants' see page 561, column 1 --- -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each contribution being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 1995

Date of reading of the international search report

16. 06. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentstrasse 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel.: (+31-70) 360 2040; Tx. 31 451 gpo nl,  
Fax: (+31-70) 340 3016

Authorized officer

Lauro, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C <sub>1</sub> (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International Application No. PCT/EP 95/00183
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim: No.
A	CHEM. PHARM. BULL., vol. 33, no. 8, 1985 pages 3237-3249, ISHIDA; NAKAMURA; IRIE; OHISHI 'A New Method for the preparation of 3,4-Dihydro- and 1,2,3,4-Tetrahydro-beta-carbolines' see page 3237 -----	17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 95/00183

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3917599	04-11-75	AU-A- 6164973	24-04-75
		CH-A- 596205	15-03-78
		FR-A, B 2223013	25-10-74
		NL-A- 7315803	02-10-74
		SE-B- 408710	02-07-79

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	
A 6 1 K 31/495	ABN	9454-4C	A 6 1 K 31/495	ABN
	ABS	9454-4C		ABS
	ABU	9454-4C		ABU
	ABX	9454-4C		ABX
	ACD	9454-4C		ACD
	ACR	9454-4C		ACR
	ACV	9454-4C		ACV
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN			